

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Јоепја 70 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа лениолисибов фосфат, еквивалентен на 70 mg лениолисиб (leniolisib).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 241,16 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Жълта, с овална форма, двойноизпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение „70“ от едната страна и „LNB“ от другата, с приблизителна дължина 16 mm, ширина 6,3 mm и дебелина 6,0 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Јоепја е показан за лечението на синдром на активирана фосфоинозитид-3-киназа делта (APDS) при възрастни и юноши на и над 12 години и с тегло 45 kg или повече.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато от лекар с опит в лечението на първични имунни дефицити.

Дозировка

Препоръчителната доза е 70 mg лениолисиб два пъти дневно през интервал от приблизително 12 часа. Јоепја е показан при възрастни и юноши на и над 12 години и с тегло 45 kg или повече.

Лечението трябва да се продължи, докато се наблюдава полза или до поява на неприемлива токсичност.

Пропуснатата доза

Ако е пропусната доза за повече от 6 часа, пациентът не трябва да приема пропуснатата доза, а да възобнови приема в следващия планиран час.

В случай на повръщане в рамките на 1 час след приема на лениолисиб, пациентът трябва да приеме друга таблетка лениолисиб колкото е възможно по-скоро. В случай на повръщане повече от 1 час след приема на дозата, пациентът не да приема допълнителна доза.

Специални популации

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на лениолисиб при деца на възраст до 12 години и тегло под 45 kg все още не са установени. Липсват данни.

Старческа възраст

Липсват данни при пациенти на възраст на и над 65 години. Не се препоръчват промени на дозата при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Лениолисиб не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCL) от 15 до 89 ml/min). Не се препоръчват промени на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Лениолисиб не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Употребата на лениолисиб при пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане (клас В или С по Child-Pugh) не се препоръчва.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Юеџа може да се приема със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат цели. Не разделяйте, не разтрошавайте и не дъвчете таблетките.

Средства, намаляващи киселинността в стомаха

При пациенти, приемащи дългосрочно локално действащи антиациди, антиацидът трябва да се приема или 2 часа преди, или 2 часа след приложението на лениолисиб (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Имуносвързани нежелани реакции

Сериозни, понякога летални имуносвързани нежелани реакции, като тежки инфекции, тежки кожни нежелани реакции (severe cutaneous adverse reaction, SCAR), пневмонит, тежка диария/колит и хепатотоксичност са наблюдавани при пациенти, приемащи други инхибитори на фосфоинозитид-3-киназа делта (PI3Kδ) за лечението на хематологични ракови заболявания или солидни тумори. Тези сериозни събития не се свързват с употребата на Юеџа при пациенти с APDS. Юеџа не е одобрен за лечението на хематологични ракови заболявания или солидни тумори.

Комбинация с инхибитори на CYP3A4

Съпътстващото лечение със силен инхибитор на цитохром P450 (CYP)3A4 увеличава експозицията на лениолисиб. Съпътстващата употреба на лениолисиб и силни инхибитори на CYP3A4 трябва да се избягва (вж. точка 4.5). Ако е необходима употребата на силни инхибитори на CYP3A4, е препоръчително Юеџа да бъде прекъснат 2 дни преди прилагането

на инхибитора на CYP3A4. Йоенја може да бъде започнат отново 7 дни след прекратяването на приема на инхибитора на CYP3A4.

Комбинация с индуктори на CYP3A4

Съпътстващата употреба може да доведе до намалена експозиция на лениолисиб и по този начин да понижи ефикасността на лениолисиб. Поради това съпътстващата употреба на лениолисиб и силни и умерени индуктори на CYP3A4 трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Комбинация с инхибитори на BCRP

Съпътстващата употреба може да предизвика повишаване на експозицията на лениолисиб, което може да доведе до повишен риск от нежелани реакции. Поради това съпътстващата употреба на лениолисиб със силни инхибитори на протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP) трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Комбинация с транспортери на органични аниони (OAT) P1B1, OATP1B3 и субстрати на протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP)

Когато се прилагат едновременно, лениолисиб повишава двукратно системната експозиция на розувастатин. Съпътстващата употреба на лениолисиб с лекарствени продукти, които са субстрати на тези транспортери, трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Комбинация със субстрати на OAT3

За субстрати на OAT3 с тесен терапевтичен индекс (напр. метотрексат) проследявайте пациентите за нежелани реакции и обмислете корекции на дозата, ако едновременното приложение не може да се избегне (вж. точка 4.5).

Субстрати на UDP-глюкоронотрансфераза (UGT) 1A1

In vitro лениолисиб е инхибитор на UGT1A1 и въпреки че не се очаква клинично взаимодействие, съпътстващото приложение на лениолисиб и субстрат на UGT1A1 трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Средства, намаляващи киселинността в стомаха

При пациенти, приемащи дългосрочно антиациди, антиацидът трябва да се приема или 2 часа преди, или 2 часа след прилагането на Йоенја (вж. точка 4.5).

Репродуктивна токсичност

Жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективни методи за контрацепция, докато приемат Йоенја и в продължение на 1 седмица след последната доза (вж. точка 4.6). Йоенја не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват високоефективни методи за контрацепция. При жени с репродуктивен потенциал трябва да се направи изследване за бременност преди започване на лечение с Йоенја.

Помощни вещества с известно действие

Съдържание на лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Медицински продукти, влияещи върху фармакокинетиката на лениолисиб

Инхибитори на CYP3A4

Лениолисиб се елиминира основно чрез оксидативен метаболизъм (основно хидроксилиране и деалкилиране) от CYP изоензими (главно CYP3A4, 95,4%). В проучване със здрави възрастни едновременно приложение на лениолисиб и итраконазол, силен инхибитор на CYP3A4, води до двукратно увеличаване на експозицията на лениолисиб. Съпътстващата употреба на лениолисиб със силни инхибитори на CYP3A4 (напр. кобицистат, данопревир, елвитегравир, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, омбитасвир, паритапревир, посаконазол, ритонавир, саквинавир, телитромицин, типранавир, тролеандомицин, вориконазол) трябва да се избягва (вж. точки 4.4 и 5.2).

Индуктори на CYP3A4

Не са провеждани проучвания за взаимодействията между лениолисиб и силни и умерено силни индуктори на CYP3A4. Съпътстващата употреба може да доведе до намалена експозиция на лениолисиб и по този начин да понижи ефикасността на лениолисиб. Поради това едновременната употреба на лениолисиб и силни и умерени индуктори на CYP3A4 (напр. авасимиб, карбамазепин, митотан, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин, жълт кантарион, бозентан, ефавиренц, етравирин, модафинил, нафцилин) трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Инхибитори на BCRP

Лениолисиб е субстрат на транспортерите на BCRP. Не са провеждани проучвания за взаимодействията с лениолисиб и силни инхибитори на BCRP. Съпътстващата употреба може да предизвика повишаване на експозицията на лениолисиб, което може да доведе до повишен риск от нежелани реакции. Поради това съпътстващата употреба на лениолисиб със силни инхибитори на BCRP (напр. куркумин, циклоспорин) трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Средства, намаляващи киселинността в стомаха

Лениолисиб демонстрира зависеща от рН разтворимост, като има по-ниска разтворимост при по-високи стойности на рН. Локално действащи антиациди (напр. антиациди, съдържащи магнезий, алуминий и калций, натриев бикарбонат) трябва да се приемат 2 часа преди или 2 часа след прилагането на лениолисиб (вж. точки 4.2 и 4.4).

Лекарствени продукти, чиято експозиция се променя от лениолисиб

Субстрати на OATP1B1, OATP1B3 и BCRP

Когато се прилагат едновременно, лениолисиб повишава двукратно експозицията на розувастатин. Избягвайте съпътстващата употреба на лениолисиб с лекарствени продукти, които са субстрати на OATP1B1, OATP1B3 и BCRP (напр. розувастатин, питавастатин, летермовир).

Субстрати на OAT3

Лениолисиб е инхибитор на OAT3 и може да повиши системната експозиция на субстрати на OAT3 (напр. адефовир, барицитиниб, буметанид, цефаклор, цефтизоксим, ципрофлоксацин, фамотидин, фуросемид, метотрексат, оселтамвир, карбоксилат, бензилпеницилин [пеницилин G], тенофовир). Когато се прилагат едновременно, лениолисиб повишава 1,4 пъти експозицията на фуросемид. Избягвайте едновременната употреба на лениолисиб с лекарствени продукти, които са субстрати на OAT3 с тесен терапевтичен индекс (напр. метотрексат).

Субстрати на UDP-глюконозилтрансфераза (UGT) 1A1

In vitro лениолисиб е инхибитор на UGT1A1 и въпреки че не се очаква клинично взаимодействие, съпътстващото приложение на лениолисиб и субстрат на UGT1A1 (напр., иринотекан) трябва да се избягва.

Хормонални контрацептиви

Приложението на лениолисиб с единична доза перорален контрацептив, съдържащ етинилестрадиол и левоноргестрел, повишава експозицията на етинилестрадиол с приблизително 30% и няма ефект върху експозицията на левоноргестрел. Малко вероятно е повишената експозиция на етинилестрадиол да намали ефективността на комбиниран перорален контрацептив, съдържащ етинилестрадиол и левоноргестрел.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективни методи за контрацепция по време на лечението с Жоенја и в продължение на 1 седмица след последната доза. Лениолисиб може да предизвика увреждане на плода въз основа на находки от проучвания при животни (вж. точка 5.3). При жени с репродуктивен потенциал трябва да се направи изследване за бременност преди започване на лечение с Жоенја.

Бременност

Няма данни от използването на лениолисиб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Жоенја не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват високоефективни методи за контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали лениолисиб и неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакокинетични/токсикологични данни при животни показват екскретиране на лениолисиб в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачета. Кърменето трябва да бъде прекъснато по време на лечението с Жоенја.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на лениолисиб върху фертилитета при хора. Проучванията при животни показват ефекти върху мъжките репродуктивни органи (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лениолисиб не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечение с лениолисиб са главоболие (32%), повръщане (16%), повишаване на телото (13%) и алопеция (11%). Въз основа на лабораторни данни от клинични проучвания при 33% от пациентите се наблюдава понижаване на броя на неутрофилите.

Табличен списък на нежеланите реакции

Безопасността на лениолисиб е оценена при 38 юноши и възрастни пациенти с APDS, участвали в плацебо-контролираната част на проучване 2201 и в открито проучване за безопасност. Тридесет и седем от 38 пациенти са получавали лениолисиб 70 mg перорално два пъти дневно в продължение на най-малко 60 седмици, а 84% са с експозиция в продължение на 108 седмици или повече. Средната продължителност на лечението с лениолисиб е приблизително 4 години, а 10 пациенти са с експозиция на лениолисиб в продължение на повече от 5 години.

Списъкът на нежеланите реакции по-долу се базира на опита от клинични изпитвания и от постмаркетинговия опит. Нежеланите реакции в таблица 1 са изброени по системо-органен клас и честота. Честотата е определена като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на честотата.

Таблица 1 Нежелани реакции

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност*	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Много чести
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане	Много чести
	Диспепсия	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция	Много чести
	Атопичен дерматит**	Чести
	Обрив	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Чести
Изследвания	Повишено телго	Много чести
	Намален брой на неутрофилите	Много чести

*Свръхчувствителност: включително сърбеж, зачервяване на кожата, уртикария, обрив, затруднено дишане или преглъщане (от постмаркетинговата употреба на Joenja)

**Атопичен дерматит: включително атопичен дерматит и екзема

Описание на избрани нежелани реакции

Намален брой на неутрофилите

Седем (33%) пациента, приемащи лениолисиб, развиват временен абсолютен брой неутрофили (ANC) между 500 и 1 500 клетки/ μl . Нито един пациент не е развил ANC < 500 клетки/ μl и няма съобщения за инфекция, свързана с неутропения. Съобщава се за един случай на понижаване на броя на неутрофилите от степен 3, считано за свързано с лениолисиб.

Свръхчувствителност

При постмаркетинговата употреба на Joenja са установено реакции на свръхчувствителност.

Педиатрична популация

Тринадесет пациенти на възраст от 12 до 17 години са лекувани с лениолисиб в клинични изпитвания. Честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции са сходни на тези при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране пациентът трябва да бъде наблюдаван за данни за токсичност (вж. точка 4.8). Лечението при предозиране с лениолисиб трябва да включва общи поддържащи мерки, включително следене на жизнените показатели и клиничното състояние на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимуланти, други имуностимуланти, АТС код: L03AX22

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Лениолисиб селективно инхибира PI3K δ , като блокира активното място на свързване на PI3K δ . Вариантите с придобиване на функция в гена, кодиращ каталитичната субединица p110 δ (водещи до APDS1), и вариантите със загуба на функции в регулаторната субединица p85 α (водещи до APDS2) предизвикват хиперактивна сигнализация на PI3K δ , което от своя страна води до повишено производство на фосфатидилинозитол 3,4,5 трифосфат и последваща фосфорилирана протеин киназа B (pAkt). Чрез инхибиране на PI3K δ , което намалява образуването на PIP3, намалява хиперактивността на низходящия Akt/мишена на рапамицин при бозайниците (mTOR), се нормализират последващите дефицити и дисрегулация на популациите от B- и T-клетки.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на лениолисиб е оценена в проучване 2201, 12-седмично рандомизирано, заслепено, плацебо-контролирано проучване фаза 2/3 при 31 пациенти с потвърден, свързан с APDS патогенен вариант в *PIK3CD* или *PIK3R1*. Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 да приемат или лениолисиб 70 mg, или плацебо два пъти дневно. Демографските характеристики на пациентите на изходното ниво са представени в таблица 2.

Таблица 2 Демографски характеристики и характеристики на заболяването на изходното ниво (проучване 2201)

Демографски характеристики и характеристики на заболяването	Лениолисиб 70 mg (N=21)	Плацебо (N=10)
Демографски характеристики		
Средна възраст¹ (години) (SD)	22,2 (10,00)	26,7 (13,43)
Възрастови категории		
< 18, n (%)	8 (38)	4 (40)
(мин., макс.)	(12, 17)	(15, 17)
≥ 18, n (%)	13 (62)	6 (60)
(мин., макс.)	(18, 54)	(18, 48)
Пол, n (%)		
Мъже	11 (52)	4 (40)
Жени	10 (48)	6 (60)
Раса, n (%)		
Азиатци	1 (5)	1 (10)
Афро-американци	1 (5)	1 (10)
Европейска раса	18 (86)	7 (70)
Друго	1 (5)	1 (10)
Етнос, n (%)		
Латиноамерикански произход	0	1 (10)
Нелатиноамерикански произход	14 (67)	7 (70)
Не е посочено	7 (33)	2 (20)
Характеристики на заболяването		
APDS 1 (вариант <i>PIK3CD</i>), n (%)	16 (76)	9 (90)
APDS 2 (вариант <i>PIK3R1</i>), n (%)	5 (24)	1 (10)
Съпътстващи глюкокортикоиди, n (%)	12 (57)	6 (60)
Съпътстващ имуноглобулин G (IgG), n (%)	14 (67)	7 (70)
Предходен прием на рапамицин/сиролимус, n (%)	4 (19)	3 (30)

SD – стандартно отклонение

¹Възраст на пациента от ден -4 в проучването до първоначалното прилагане на доза

Пациентите са с нодална и/или екстранодална лимфопролиферация, измерена чрез индекс за нодална лезия, избрана чрез методологията на Cheson при сканиране с КТ или ЯМР, и клинични находки и прояви, съвместими с APDS (напр., анамнеза на хронични ото-сину-белодробни инфекции, органна дисфункция). Инхибиторите на mTOR и инхибиторите на PI3Kδ (селективни или неселективни) са забранени в рамките на 6 седмици от изходното ниво и по време на проучването. Освен това, пациентите, лекувани с предходни или едновременно прилагани средства за изчерпване на В-клетките (напр., ритуксимаб) в рамките на 6 месеца от изходното ниво, са изключени от проучването, освен ако абсолютният брой на В-лимфоцитите в кръвта е нормален. По време на проучването са забранени средства за изчерпване на В-клетките.

Съставните първични крайни точки за ефикасност са подобрене на лимфопролиферацията, измерено чрез промяната от изходното ниво при лимфаденопатия, измерена чрез трансформиран чрез log10 сбор на диаметрите (SPD) на индексните лезии, и нормализирането на имунофенотипа, измерено чрез процента неактивирани В-клетки от общия брой В-клетки. В таблица 3 са представени резултатите за съвместните първични крайни точки.

Таблица 3 Първичен анализ на промяната спрямо изходното ниво в седмица 12 (ден 85)

	Лениолисиб (N=21)	Плацебо (N=10)
Трансформиран чрез log10 SPD на индексните лезии (с изключение на пациентите с 0 лезии на изходното ниво)^a		
n^b	18	8
Средна стойност на изходното ниво (SD)	3,03 (0,42)	3,05 (0,39)
Промяна от изходното ниво, средна стойност на LS (SE)	-0,30 (0,04)	-0,06 (0,06)
Разлика спрямо плацебо (95% CI)		-0,24 (-0,37; -0,11)
р-стойност		0,0012
Процент неактивирани В-клетки от общия брой В-клетки (пациенти с < 48% неактивирани В-клетки на изходното ниво)^b		
n^г	8	5
Средна стойност на изходното ниво ^д (SD)	27,16 (13,16)	30,51 (7,97)
Промяна от изходното ниво, средна стойност на LS (SE)	34,76 (3,08)	-5,37 (3,95)
Разлика спрямо плацебо (95% CI)		40,13 (28,51; 51,75)
р-стойност		<0,0001

CI=доверителен интервал; SD=стандартно отклонение; SE=стандартна грешка; SPD=сбор на диаметрите; средна стойност на LS=средна стойност на най-малките квадрати

Забележка: Промяната в средната стойност на най-малките квадрати от изходното ниво, разликата в промяната в средната стойност на най-малките квадрати от изходното ниво между лениолисиб и плацебо и нейната р-стойност са определени с помощта на ковариационен анализ с лечение като фиксиран ефект и трансформиран чрез log10 SPD от изходното ниво като ковариата. Като категорични (да/не) ковариати са включени употребата на глюкокортикоиди и интравенозни Ig на изходното ниво.

^aПромяната в размера на индексната лезия е измерена с помощта на трансформиран чрез log10 SPD на най-големите лимфни възли (максимум 6), идентифицирани чрез критериите на Cheson при КТ/ЯМР.

^bОт анализа са изключени 2 пациенти от всяка група на лечение поради отклонения от протокола и 1 приемащ лениолисиб пациент, при който е постигнато пълно разсейване на индексната лезия, идентифицирана на изходното ниво.

^cСамо пациенти с понижен процент неактивирани В-клетки на изходното ниво (дефинирано като под 48%, което е най-ниската стойност за всички възрастови групи в литературата) са включени в анализа.

^дОт анализа са изключени 2 пациенти от всяка група на лечение поради отклонения от протокола, 5 пациенти, приемащи лениолисиб, и 3 пациенти, приемащи плацебо, с повече от или равни на 48% неактивирани В-клетки на изходното ниво, 5 пациенти, приемащи лениолисиб, без измервания в ден 85 и 1 пациент, приемащ лениолисиб без измерване на изходното ниво.

^еИзходното ниво се дефинира като аритметичната средна стойност на стойностите на изходното ниво и ден 1, ако са налични и двете, а ако едната стойност липсва, е използвана наличната.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с лениолисиб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при APDS (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Извънредни обстоятелства

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на лениолисиб е проучвана при здрави участници и възрастни пациенти и юноши с APDS. Лекарствени концентрации в стационарно състояние може да се очаква след приблизително 2 до 3 дни на лечение с лениолисиб. Фармакокинетиката на лениолисиб е сходна при здравите участници и пациентите с APDS.

Абсорбция

В плацебо-контролирано проучване с увеличаващи се единични и многократни дози със здрави участници лениолисиб се абсорбира бързо в състояние на гладно, с медиана на времето до максимална плазмена концентрация (t_{max}) приблизително 1 час след дозата. T_{max} е независимо от дозата и не се променя след многократни перорални дози.

Ефект на храната

Едновременно приложение на еднократна доза 70 mg лениолисиб и храна с високо съдържание на мазнини забавя скоростта на абсорбция (T_{max}) с 3 часа (0,64 ч. [на гладно] до 3,51 ч. [след хранене]) и понижава C_{max} средно с 41%, но не и степента на абсорбция (площ под кривата [AUC]). Не се очаква ефектът на храната върху абсорбцията на лениолисиб да бъде клинично значим (вж. точка 4.2).

Разпределение

Системното намаляване на плазмената концентрация на лениолисиб с течение на времето е биекспоненциално, което показва забавяне на разпределението към периферните тъкани. Привидният терминален полуживот $t_{1/2}$ е приблизително 10 часа (определено от почистването от стационарно състояние на лекарството). Медианата на пероралния обем на разпределение по време на терминалната фаза е в диапазона от 33 l до 57 l, което показва, че лениолисиб има среден до нисък обем на разпределение. При хора *in vitro* съотношението на кръв/плазма е 0,643.

Биотрансформация

Лениолисиб се метаболизира на 60% от черния дроб, като CYP3A4 е с най-голямо участие (95,4%) в основния оксидативен метаболизъм на лениолисиб, с незначителен принос на други ензими (3,5% CYP3A5, 0,7% CYP1A2 и 0,4% CYP2D6). Интензивната активност на рекомбинантния CYP1A1 предполага възможно участие на този ензим в биотрансформацията на лениолисиб в екстрахепаталните тъкани. Интестиналното секретирание от BCRP и екстрахепаталния CYP1A1 не могат да се изключат като пътища за екскреция.

Елиминиране

Балансът на масата на перорална доза 70 mg ^{14}C -лениолисиб е 92,5% (стандартно отклонение: 2,3%) 168 часа след дозата (сутринта на ден 8).

^{14}C -лениолисиб се екскретира основно чрез фецеса (67,0%), докато екскретирането чрез урината е приблизително 25,5%. Приблизително 70% от ^{14}C -лениолисиб се възстановява в рамките на 48 часа. При прилагане на доза два пъти дневно през интервал от приблизително 12 часа лениолисиб кумулира приблизително 1,4 пъти при достигане на стационарно състояние (в диапазон от 1,0 до 2,2), което съответства на ефективен полуживот ($t_{1/2}$) от приблизително 7 часа.

Линейност/нелинейност

Анализът на пропорционалността на дозата за системна експозиция на лекарството (AUC и максималната плазмена концентрация [C_{max}]) показва, че фармакокинетиката на лениолисиб е линейна по отношение както на дозата (20 до 140 mg два пъти дневно и единични дози от 10 до 400 mg/ден), така и на времето.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Ex vivo фармакодинамиката на лениолисиб (процент pAkt-позитивни В-клетки) е оценена интраиндивидуално при 10, 30 и 70 mg два пъти дневно в продължение на 4 седмици за всяко дозово ниво при пациенти с APDS. В изследвания дозов диапазон по-високите плазмени концентрации на лениолисиб обикновено са свързани с по-високо редуциране на pAkt-положителни В-клетки, а по-високите дози са свързани с малко по-високо пиково редуциране, както и с по-устойчиво редуциране. Изчислено е, че лечението с лениолисиб 70 mg два пъти дневно в стационарно състояние води до усреднено по време редуциране на pAkt-положителните В-клетки с приблизително 80%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при многократно прилагане

Ефектите, наблюдавани в проучванията за токсичност при многократно прилагане, са основно в хемолимфопоетичната система, свързана с имуномодулаторните свойства на лениолисиб, и стомашно-чревния тракт при мишки, плъхове и маймуни. Лениолисиб причинява изчерпване/понижена активност на лимфоидните тъкани и инхибира Т-клетъчно зависимия имунен отговор (T cell dependent antibody response, TDAR) при плъхове. В резултат от имunosупресията се наблюдава повишаване на опортюнистичните кожни инфекции (при плъхове) и стомашно-чревна токсичност (т.е., възпаление/инфекции при мишки и плъхове), водещо до тежка диария и повръщане (само при маймуни). В проучванията за хронична токсичност, при ниво без наблюдавани нежелани реакции (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) при мишки и плъхове комбинираната плазмена експозиция при мъжки/женски индивиди ($AUC_{0-24h,u}$) е подобна на експозицията при хора при терапевтичната доза.

Генотоксичност и канцерогенност

В проучванията за генотоксичност лениолисиб не демонстрира мутагенен, кластогенен или анеугенен потенциал. В проучванията за токсичност при многократно прилагане не са открити признаци за канцерогенен потенциал (напр., хиперплазия/неоплазия). Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за оценка на канцерогенния потенциал на лениолисиб.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

В 26-седмично проучване с плъхове по-ниското тегло на простатата корелира с микроскопски наблюдаваната понижена секреция. В това проучване и в 10-седмичното проучване при млади плъхове по-ниското тегло на тестисите и епидидимите и по-малкият брой сперматозоиди се свързват с намаляване на герминалния епителиум и кръглите сперматиди и загуба на сперматоцити. Тези хистологични находки възникват съответно при 90 и ≥ 40 mg/kg/дневно (съответстващо на 2,4 и 1,5 пъти максималната препоръчителна доза при хора въз основа на AUC). Не са наблюдавани ефекти върху фертилитета или репродуктивните способности при мъжки и женски плъхове при дози до 90 mg/kg/дневно (съответстващи на 2,4 до 3,8 пъти максималната препоръчителна доза при хора въз основа на AUC).

Проучвания на ембрио-феталното развитие при плъхове и зайци показват микрофталмия, както и намален размер на очната орбита (плъхове и зайци) и анофталмия (само при плъхове) при най-високите дозови нива (съответно 120 и 100 mg/kg/дневно). При зайци се съобщава също и аглосия от 30 mg/kg/дневно. NOAEL за ембрио-феталното развитие са 30 mg/kg/дневно при плъхове и 10 mg/kg/дневно при зайци, съответстващи приблизително на 1,7 и 0,1 пъти максималната препоръчителна доза при хора въз основа на AUC. Следователно въз основа на подадените данни може да се направи заключение, че лениолисиб е тератогенен при плъхове и зайци и може да представлява клиничен потенциален риск.

В проучване за токсичност за пре- и постнаталното развитие при плъхове нежелани реакции при потомството по време на периода на кърмене се проявяват като понижена преживяемост при малките и трайно понижено тегло на малките през периода след кърменето, като са наблюдавани при приемани от майките дози 90 mg/kg/дневно. Лениолисиб е открит във всички проби, взети в хода на проучване на лактацията, като концентрациите на лениолисиб се повишават в зависимост от дозата, което води до концентрация приблизително 2 до 3 пъти по-висока от плазмената концентрация при майката при 10 до 30 mg/kg/дневно.

В 10-седмичното проучване при млади плъхове, започнато със 7-дневни животни, е съобщено повишаване на смъртността по време на периода на кърмене при 90 mg/kg/дневно (нивата на AUC, измерени след първата доза, са 9,5 пъти по-големи от тези при максималната препоръчителна доза при хора).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза (E460)
Хипромелоза (E464)
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Магнезиев стеарат (E572)
Колоиден безводен силициев диоксид (E551)

Филмово покритие на таблетката

Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид монохидрат, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)
Талк (E553b)
Полиетилен гликол (E1521)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от полиетилен с висока плътност с индукционно запечатване с алуминиево фолио и полипропиленова защитена от деца капачка с винт.

Всяка опаковка съдържа 1 бутилка с 60 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2034/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2)

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА

Това е разрешение за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

Описание	Срок
Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): За допълнително охарактеризиране на дългосрочната безопасност и ефикасност на лениолисиб при лечението на синдром на активирана фосфоинозитид-3-киназа делта (APDS) при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години и с тегло 45 kg или повече, ПРУ трябва да проведе и подаде резултатите от неинтервенционално проучване, базирано на регистър на пациенти, събиращо както крайни точки за безопасност, така и крайни точки за ефикасност.	Ежегодно (с годишната преоценка) Окончателен доклад от клинично проучване след 10 години проследяване
За да се гарантира подходящо проследяване на безопасността и ефикасността на лениолисиб за лечение на APDS при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години и с тегло 45 kg или повече, ПРУ трябва да предоставя ежегодно актуализации относно всяка нова информация във връзка с безопасността и ефикасността на лениолисиб.	Ежегодно (с годишната преоценка)

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Јоенја 70 mg филмирани таблетки
лениолисиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа лениолисибов фосфат, еквивалентен на 70 mg лениолисиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този продукт съдържа също лактоза монохидрат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Да се поглъща цяла. Не разделяйте, не разтрошавайте и не дъвчете таблетките.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2034/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Joenja 70 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Joенја 70 mg филмирани таблетки
лениолисиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа лениолисибов фосфат, еквивалентен на 70 mg лениолисиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този продукт съдържа също лактоза монохидрат.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2034/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Неприложимо.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Јоенја 70 mg филмирани таблетки лениолисиб (leniolisib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или Вашето дете да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Јоенја и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Јоенја
3. Как да приемате Јоенја
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Јоенја
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Јоенја и за какво се използва

Јоенја съдържа активното вещество лениолисиб, което принадлежи към група лекарства, наречени имуностимулатори (лекарства, повишаващи способността на имунната система, естествената защита на организма, да се бори с инфекции и заболявания).

Јоенја се използва за лечението на синдром на активирана фосфоинозитид-3-киназа делта (APDS) при възрастни и юноши на и над 12 години и с тегло 45 kg или повече. При хората със синдром на активирана фосфоинозитид-3-киназа делта имунната система не функционира нормално, при което те не са в състояние да се борят с инфекциите.

Активното вещество в Јоенја, лениолисиб, блокира активирането на протеин, наречен фосфоинозитид-3-киназа делта (PI3Kδ), който участва в регулирането на имунната система. При хора с APDS има прекомерна активност на PI3Kδ. Като блокира прекомерната активност на PI3Kδ, лениолисиб помага за нормализиране функцията на имунната система, с което потенциално забавя прогресията на заболяването.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Јоенја

Не приемайте Јоенја

- ако сте алергични към лениолисиб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6, „Съдържание на опаковката и допълнителна информация“)

Предупреждения и предпазни мерки

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако се разболеете, докато приемате Јоепја.

При пациенти, получаващи други инхибитори на РІЗКδ за лечение на заболявания, различни от APDS, настъпват сериозни и понякога фатални инфекции, тежки кожни реакции (обрив, сърбеж, белене на кожата), дихателни проблеми, тежка диария или колит (възпаление на червата) и чернодробни проблеми. Тези сериозни събития не са съобщени в клинични изпитвания на Јоепја.

Деца и юноши

Не давайте Јоепја на деца на възраст под 12 години или с тегло под 45 kg, тъй като то не е проучвано в тази възрастова група.

Други лекарства и Јоепја

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства, тъй като те не трябва да се приемат с Јоепја:

Лекарствата по-долу могат да повишат риска от нежелани реакции от Јоепја чрез повишаване на нивата на Јоепја в кръвта:

- кобицистат, елвитегравир, индинавир, лопинавир, ритонавир, саквинавир, типранавир – използвани за лечение на инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ)
- куркумин – билково вещество при възпаление
- циклоспорин – използван за предотвратяване на отхвърляне на орган след трансплантация
- данопревир, омбитасвир, паритапревир – използвани за лечение на хепатит С (HCV)
- итраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол – използвани за лечение на гъбични инфекции
- телитромицин, тролеандомицин – използвани за лечение на бактериални инфекции

Лекарствата по-долу могат да намалят действието на Јоепја чрез понижаване на количеството на Јоепја в кръвта:

- антиацитиди (антиацитиди, съдържащи алуминий, магнезий и калций, натриев бикарбонат) – при киселини в стомаха или нарушено храносмилане, вследствие на повишена киселинност в стомаха (вижте точка 3, „Как да приемате Јоепја“)
- авасимиб – използван за лечение на образуването на холестеролни плаки в артериите
- бозентан – използван за лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ)
- карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин – използвани за лечение на епилепсия
- ефавиренц, етравирин – използвани за лечение на инфекция с вируса на човешкия имунодефицит (ХИВ)
- митотан – противораково лекарство
- модафинил – за лечението на прекомерна сънливост през деня (нарколепсия)
- нафцилин, рифабутин, рифампицин – при бактериални инфекции
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) – билково лекарство при депресия и проблеми със съня

Јоепја може да повиши риска от нежелани реакции на следните лекарства чрез повишаване на нивата на тези лекарства в кръвта:

- адефовир – използван за лечение на хепатит В (HBV)
- барицитиниб – използван за лечение на ревматоиден артрит
- бензилпеницилин (пеницилин G), цефаклор, цефтизоксим, ципрофлоксацин – при бактериални инфекции
- буметанид, фуросемид – използвани за освобождаване на организма от соли (натрий) и вода
- фамотидин – използван за превенция и лечение на киселини в стомаха или нарушено храносмилане, вследствие на повишена киселинност в стомаха
- иринотекан – за лечение на карцином на дебелото черво или ректален карцином
- летермовир – за превенция на инфекция с цитомегаловирус
- метотрексат – противораково лекарство
- озелтамивир карбоксилат – използван за лечение на инфекция с грипни вируси
- розувастатин, питавастатин – за понижаване на холестерола
- тенофовир – използван за лечение на HBV и ХИВ

Ако не сте сигурни дали горепосоченото се отнася за Вас, попитайте Вашия лекар.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Вашият лекар ще направи тест за бременност, преди да започне лечение с Жоенја.

Бременност

Жоенја не се препоръчва по време на бременност. Проучванията при животни предполагат, че това лекарство може да предизвика увреждане на Вашето неродено бебе. Липсва информация за безопасността на лекарството при бременни жени.

Жоенја не се препоръчва при жени, които могат да забременеят, освен ако не се използват високоефективни методи за контрацепция по време на лечението и за най-малко 1 седмица след последната доза Жоенја. Попитайте Вашия лекар за подходящи методи за контрацепция.

Незабавно съобщете на Вашия лекар, ако смятате, че може да сте забременели, след като сте започнали лечение с Жоенја.

Кърмене

Не кърмете, докато приемате Жоенја. Преди да приемете лекарството съобщете на Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. Причината е, че не е известно дали Жоенја може да премине в кърмата или дали това може да засегне бебето.

Фертилитет

Няма налични данни за ефекта на лениолисиб върху фертилитета при хора. Проучванията при животни показват евентуален риск Жоенја да повлияе на фертилитета при мъжете. Съобщете на Вашия лекар, преди да приемете лекарството.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране или работа с машини.

Жоенја съдържа лактоза монохидрат

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство.

Јоепја съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Јоепја

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Препоръчителната доза е

Една таблетка 70 mg два пъти дневно през интервал от приблизително 12 часа при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години с тегло над 45 kg.

В случай на повръщане в рамките на 1 час след приема на таблетката, незабавно приемете друга таблетка. Ако повърнете след повече от 1 час от приема на таблетката, изчакайте и приемете следващата доза в планирания час.

Јоепја е за перорално приложение. Това лекарство може да се приема със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат цели. Не разделяйте, не разтрошавайте и не дъвчете таблетките.

Приемайте антиациди 2 часа преди или 2 часа след приема на Јоепја. Јоепја може да взаимодейства с други лекарства (вижте точка 2, „Други лекарства и Јоепја“).

Ако сте приели повече от необходимата доза Јоепја

Ако това се случи, незабавно се свържете с Вашия лекар или с най-близкия център за спешна помощ за съвет. Носете бутилката и листовката със себе си, за да можете лесно да обясните какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Јоепја

Ако забравите да приемете Јоепја по обичайното време, приемете таблетката възможно най-скоро, след като си спомните. Не приемайте таблетка, ако пропуснете доза с повече от 6 часа. Изчакайте и приемете следващата доза в обичайния планиран час. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Јоепја

Не спирайте приема на това лекарство, освен ако Вашият лекар Ви каже да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции може да възникнат със следната честота:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- главоболие
- повръщане
- косяпад
- повишено тегло
- понижаване на нивата на неутрофилите, вид бели кръвни клетки

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 човека)

- диспепсия (нарушено храносмилане)
- обрив
- атопичен дерматит (сърбяща, зачервена и суха кожа при хора, склонни към алергии)
- умора

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- алергични реакции (свръхчувствителност), включително сърбеж, зачервяване на кожата, уртикария, обрив, затруднено дишане или преглъщане

Допълнителни нежелани реакции при юноши

Нежеланите реакции са сходни при юноши и възрастни пациенти в клинични проучвания на Јоенја.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Јоенја

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Јоенја

- Активно вещество: лениолисиб. Всяка филмирана таблетка съдържа лениолисибов фосфат, еквивалентен на 70 mg лениолисиб.
- Други съставки: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза (E460), хипромелоза (E464), натриев нишестен гликолат (тип А), магнезиев стеарат (E572), колоиден безводен силициев диоксид (E551), титанов диоксид (E171), жълт железен оксид монохидрат (E172), червен железен оксид (E172), талк (E553b), полиетиленгликол (E1521) (вижте точка 2 „Јоенја съдържа лактоза и натрий“).

Как изглежда Јоенја и какво съдържа опаковката

Јоенја 70 mg филмирани таблетки са жълти, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение „70“ от едната страна и „LNB“ от другата страна.

Всяка опаковка съдържа 1 бутилка с 60 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Tel: +31 (0)71 5247 400

Lietuva

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Tel: +31 (0)71 5247 400

България

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Tel: +31 (0)71 5247 400

Luxembourg/Luxemburg

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Tel: +31 (0)71 5247 400

Česká republika

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Tel: +31 (0)71 5247 400

Magyarország

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Tel: +31 (0)71 5247 400

Danmark

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Tel: +31 (0)71 5247 400

Malta

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Tel: +31 (0)71 5247 400

Deutschland

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Tel: +49 (0)157 359 907 28

Nederland

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Tel: +31 (0)71 5247 400

Eesti

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Tel: +31 (0)71 5247 400

Norge

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Tel: +31 (0)71 5247 400

Ελλάδα

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Tel: +31 (0)71 5247 400

Österreich

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Tel: +31 (0)71 5247 400

España

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +34 (0)900 75 13 23

France

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +33 (0)805 98 79 70

Hrvatska

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +31 (0)71 5247 400

Ireland

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +31 (0)71 5247 400

Ísland

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +31 (0)71 5247 400

Italia

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +39 (0)800 14 39 68

Κύπρος

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +31 (0)71 5247 400

Latvija

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +31 (0)71 5247 400

Polska

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +31 (0)71 5247 400

Portugal

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +31 (0)71 5247 400

România

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +31 (0)71 5247 400

Slovenija

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +31 (0)71 5247 400

Slovenská republika

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +31 (0)71 5247 400

Suomi/Finland

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +31 (0)71 5247 400

Sverige

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +31 (0)71 5247 400

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за лекарството.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИЗДАВАНЕТО НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ
ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ
ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Заключения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **Разрешение за употреба при извънредни обстоятелства**

Предвид заявлението, СНМР е на мнение, че съотношението полза/риск е благоприятно, за да се препоръча издаване на разрешение за употреба при извънредни обстоятелства, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.