

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Joenja 70 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje leniolisib-fosfát odpovídající 70 mg leniolisibu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 241,16 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Žlutá oválná bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami s vyraženým označením „70“ na jedné straně a „LNB“ na druhé straně, o délce přibližně 16 mm, šířce 6,3 mm a tloušťce 6,0 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Joenja je indikován k léčbě syndromu aktivované fosfoinositid-3-kinázy delta (APDS) u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností 45 kg nebo více.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou primárních imunodeficiencí.

Dávkování

Doporučená dávka je 70 mg leniolisibu dvakrát denně s odstupem přibližně 12 hodin. Přípravek Joenja je indikován u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností 45 kg nebo více.

Léčba má pokračovat, dokud je pozorován terapeutický přínos nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita.

Vynechaná dávka

Pokud je doba, která uplynula od vynechání dávky, delší než 6 hodin, nemá pacient vynechanou dávku užít, ale má pokračovat v užívání přípravku v době další plánované dávky.

Pokud do 1 hodiny po užití leniolisibu dojde ke zvracení, má si pacient vzít co nejdříve další tabletu leniolisibu. Pokud dojde ke zvracení za dobu delší, než je 1 hodina po užití tablety, pacient další dávku užít nemá.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost leniolisibu u dětí mladších 12 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 45 kg nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti

Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech ve věku 65 let a starších. U starších pacientů nejsou doporučeny žádné úpravy dávky.

Porucha funkce ledvin

Leniolisib nebyl zkoumán u pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCl) 15 až 89 ml/min). U pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou doporučeny žádné úpravy dávky.

Porucha funkce jater

Leniolisib nebyl zkoumán u pacientů s poruchou funkce jater. Podávání leniolisibu pacientům se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre třídy B nebo C) se nedoporučuje.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Joenja lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Tablety se mají polykat celé. Tablety se nemají dělit, drtit ani kousat.

Antacida

Pacienti, kteří chronicky užívají lokálně působící antacida, mají antacidum užít buď 2 hodiny před podáním leniolisibu, nebo 2 hodiny po něm (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nežádoucí účinky související s imunitou

U pacientů, kteří užívali jiné inhibitory fosfoinositid 3-kinázy delta (PI3Kδ) k léčbě hematologických nebo solidních nádorů, se vyskytly závažné, někdy i fatální, imunitně podmíněné nežádoucí účinky, jako jsou závažné infekce, závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), pneumonitida, těžký průjem/kolitida a hepatotoxicita. Tyto závažné nežádoucí příhody u pacientů s APDS nebyly spojovány s užíváním přípravku Joenja. Přípravek Joenja není schválen k léčbě hematologických nebo solidních nádorů.

Kombinace s inhibitory CYP3A4

Současná léčba silným inhibitorem cytochromu P450 (CYP)3A4 zvýšila expozici leniolisibu. Současnému užívání leniolisibu se silnými inhibitory CYP3A4 je třeba se vyhnout (viz bod 4.5). Je-li podávání silných inhibitorů CYP3A4 nutné, doporučuje se 2 dny před podáním inhibitoru CYP3A4 přípravek Joenja vysadit. Podávání přípravku Joenja lze znovu zahájit 7 dní po ukončení léčby inhibitorem CYP3A4.

Kombinace s induktory CYP3A4

Jejich souběžné užívání může vést ke snížení expozice leniolisibu, a tím i ke snížení účinnosti leniolisibu. Současnému užívání leniolisibu se silnými a středně silnými induktory CYP3A4 je tedy třeba se vyhnout (viz bod 4.5).

Kombinace s inhibitory BCRP

Jejich souběžné užívání může vést ke zvýšení expozice leniolisibu, a tím i ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků. Současnému užívání leniolisibu se silnými inhibitory transportéru proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP) je tedy třeba se vyhnout (viz bod 4.5).

Kombinace se substráty transportérů organických aniontů (OAT)P1B1 a OATP1B3 a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP)

Při současném podávání leniolisib dvojnásobně zvýšil systémovou expozici rosuvastatinu. Současnému užívání leniolisibu s léčivými přípravky, které jsou substráty těchto transportérů, je třeba se vyhnout (viz bod 4.5).

Kombinace se substráty OAT3

Při podávání substrátů OAT3 s úzkým terapeutickým indexem (např. methotrexát) je třeba sledovat pacienty z hlediska výskytu nežádoucích účinků, a nelze-li se současnému podávání vyhnout, zvažte úpravu dávky (viz bod 4.5).

Substráty UDP-glukuronosyltransferázy (UGT) 1A1

In vitro je leniolisib inhibitorem UGT1A1, a přestože se neočekává relevantní klinická interakce, je třeba se současnému podávání leniolisibu se substrátem UGT1A1 vyhnout (viz bod 4.5).

Antacida

Pacienti, kteří chronicky užívají antacida, mají antacidum užít buď 2 hodiny před podáním přípravku Joenja, nebo 2 hodiny po něm (viz bod 4.5).

Reprodukční toxicita

Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Joenja a ještě 1 týden po poslední dávce přípravku používat vysoce účinnou antikoncepci (viz bod 4.6). Podávání přípravku Joenja se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinné metody antikoncepce, nedoporučuje. U žen ve fertilním věku ověřte před zahájením léčby přípravkem Joenja stav těhotenství.

Pomocné látky se známým účinkem

Obsah laktózy

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky ovlivňující farmakokinetiku leniolisibu

Inhibitory CYP3A4

Leniolisib se odbourává zejména prostřednictvím oxidačního metabolismu (především hydroxylací a dealkylací) izoenzymy CYP (převážně CYP3A4; 95,4 %). Ve studii u zdravých dospělých osob vedlo současné podávání leniolisibu a itakonazolu, silného inhibitoru CYP3A4, k dvojnásobnému zvýšení expozice leniolisibu. Je třeba se vyhnout současnému užívání leniolisibu se silnými inhibitory CYP3A4 (např. kobicistat, danoprevir, elvitegravir, indinavir, itakonazol, ketokonazol, lopinavir, ombitasvir, paritaprevir, posakonazol, ritonavir, sachinavir, telithromycin, tipranavir, troleandomycin, vorikonazol) (viz body 4.4 a 5.2).

Induktory CYP3A4

Nebyly provedeny žádné studie interakcí leniolisibu se silnými a středně silnými induktory CYP3A4. Jejich souběžné užívání může vést ke snížení expozice leniolisibu, a tím i ke snížení účinnosti leniolisibu. Současnému užívání leniolisibu se silnými a středně silnými induktory CYP3A4 (např. avasimib, karbamazepin, mitotan, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin, třezalka tečkovaná, bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin) je tedy třeba se vyhnout (viz bod 4.4).

Inhibitory BCRP

Leniolisib je substrátem transportérů BCRP. Nebyly provedeny žádné studie interakcí leniolisibu se silnými inhibitory BCRP. Jejich souběžné užívání může vést ke zvýšení expozice leniolisibu, což může zvýšit riziko nežádoucích účinků. Současnému užívání leniolisibu se silnými inhibitory BCRP (např. kurkumin, cyklosporin) je tedy třeba se vyhnout (viz bod 4.4).

Antacida

Leniolisib vykazuje rozpustnost závislou na pH, přičemž s vyššími hodnotami pH je rozpustnost nižší. Lokálně působící antacida (např. antacida na bázi hořčíku, hliníku a vápníku, hydrogenuhličitan sodný) se mají užít buď 2 hodiny před podáním leniolisibu, nebo 2 hodiny po něm (viz body 4.2 a 4.4).

Léčivé přípravky, u nichž vlivem leniolisibu dochází ke změně expozice

Substráty OATP1B1, OATP1B3 a BCRP

Při současném podávání leniolisib dvojnásobně zvýšil expozici rosuvastatinu. Současnému užívání leniolisibu s léčivými přípravky, které jsou substráty OATP1B1, OATP1B3 a BCRP (např. rosuvastatin, pitavastatin, letermovir), je třeba se vyhnout.

Substráty OAT3

Leniolisib je inhibitor OAT3 a může zvyšovat systémovou expozici substrátům OAT3 (např. adefovir, baricitinib, bumetanid, cefaklor, ceftizoxim, ciprofloxacin, famotidin, furosemid, methotrexát, oseltamivir-karboxylát, benzylpenicilin [penicilin G], tenofovir). Při současném podávání leniolisib 1,4násobně zvýšil expozici furosemidu. Současnému užívání leniolisibu s léčivými přípravky, které jsou substráty OAT3 s úzkým terapeutickým indexem (např. methotrexát), je třeba se vyhnout.

Substráty UDP-glukuronosyltransferázy (UGT) 1A1

In vitro je leniolisib inhibitorem UGT1A1, a přestože se neočekává relevantní klinická interakce, je třeba se současnému podávání leniolisibu se substrátem UGT1A1 (např. irinotekanem) vyhnout.

Hormonální kontraceptiva

Podání leniolisibu s jednorázovou dávkou perorálního kontraceptiva obsahujícího ethinylestradiol a levonorgestrel zvýšilo expozici ethinylestradiolu přibližně o 30 % a na expozici levonorgestrelu nemělo vliv. Je nepravděpodobné, že by zvýšení expozice ethinylestradiolu snížilo účinnost kombinované perorální antikoncepce složené z ethinylestradiolu a levonorgestrelu.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen

Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Joenja a ještě 1 týden po poslední dávce přípravku používat vysoce účinné metody antikoncepce. Podle poznatků ze studií na zvířatech může leniolisib způsobit poškození plodu (viz bod 5.3). U žen ve fertilním věku ověřte před zahájením léčby přípravkem Joenja, zda nejsou těhotné.

Těhotenství

Údaje o podávání leniolisibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání přípravku Joenja se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinné metody antikoncepce, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se leniolisib a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje ze studií u zvířat prokázaly vylučování leniolisibu do mléka (viz bod 5.3). Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Joenja přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku leniolisibu na fertilitu u lidí. Studie na zvířatech prokázaly účinky na mužské reprodukční orgány (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Leniolisib nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby leniolisibem byly bolest hlavy (32 %), zvracení (16 %), zvýšení tělesné hmotnosti (13 %) a alopecie (11 %). Podle laboratorních údajů z klinických studií došlo u 33 % pacientů k poklesu počtu neutrofilů.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnost leniolisibu byla hodnocena u 38 dospívajících a dospělých pacientů s APDS, kteří se účastnili placebem kontrolované části studie 2201 a otevřené studie bezpečnosti. Třiceti sedmi z 38 pacientů byl leniolisib podáván v dávce 70 mg perorálně dvakrát denně po dobu nejméně 60 týdnů a 84 % pacientů bylo přípravku vystaveno po dobu 108 týdnů nebo déle. Medián doby trvání léčby leniolisibem byl přibližně 4 roky a 10 pacientů bylo leniolisibu vystaveno déle než 5 let.

Následující seznam nežádoucích účinků vychází ze zkušeností z klinických studií a ze sledování po uvedení na trh. Nežádoucí reakce v tabulce 1 jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a podle frekvence.. Frekvence. výskytu jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající frekvence.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita*	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté
Gastrointestinální poruchy	Zvracení	Velmi časté
	Dyspepsie	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie	Velmi časté
	Atopická dermatitida**	Časté
	Vyrážka	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Časté
Vyšetření	Zvýšená tělesná hmotnost	Velmi časté
	Snížený počet neutrofilů	Velmi časté

*Hypersenzitivita: včetně svědění, zarudnutí kůže, kopřivky, vyrážky, ztíženého dýchání nebo polykání (během užívání přípravku Joenja po uvedení na trh)

**Atopická dermatitida: včetně atopické dermatitidy a ekzému

Popis vybraných nežádoucích účinků

Snížený počet neutrofilů

U sedmi (33 %) pacientů, kterým byl podáván leniolisib, došlo k přechodnému snížení absolutního počtu neutrofilů (ANC) na hodnotu od 500 do 1500 x 10⁶/l. U žádného pacienta nedošlo ke snížení ANC na hodnotu < 500 x 10⁶/l a nebyla hlášena žádná infekce spojená s neutropenií. Byl hlášen jeden případ snížení počtu neutrofilů 3. stupně, o kterém se mělo za to, že souvisí s leniolisibem.

Hypersenzitivita

Během užívání přípravku Joenja po jeho uvedení na trh byly zaznamenány hypersenzitivní reakce .

Pediatrická populace

V klinických studiích bylo leniolisibem léčeno třináct pacientů ve věku 12–17 let. Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků byly podobné jako u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pokud dojde k předávkování, mají být u pacienta sledovány příznaky toxicity (viz bod 4.8). Léčba předávkování leniolisibem spočívá v použití obecných podpurných opatření, včetně monitorování vitálních funkcí a sledování klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, jiná imunostimulancia, ATC kód: L03AX22

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Leniolisib selektivně inhibuje PI3Kδ blokováním aktivního vazebného místa PI3Kδ. Varianty gain-of-function v genu kódujícím katalytickou podjednotku p110δ (za vzniku APDS1) nebo varianty loss-of-function v regulační podjednotce p85α (za vzniku APDS2) vedou k hyperaktivní signalizaci PI3Kδ způsobující zvýšenou produkci fosfatidylinositol-3,4,5-trisfosfátu a následné fosforylované proteinkinázy B (pAkt). Inhibicí PI3Kδ, která snižuje produkci PIP3, klesá hyperaktivita Akt/savčího cíle následné dráhy rapamycinu (mTOR), normalizují se následné nedostatky a deregulace populací B a T lymfocytů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost leniolisibu byla hodnocena ve studii 2201, což byla 12týdenní randomizovaná, zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 2/3 u 31 pacientů s potvrzenou patogenní variantou spojenou s APDS v *PIK3CD* nebo *PIK3RI*. Pacienti byli randomizováni do skupin v poměru 2:1, v nichž dostávali buď leniolisib v dávce 70 mg, nebo placebo dvakrát denně. Demografické charakteristiky pacientů ve výchozím stavu jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2 Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění (studie 2201)

Demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění	Leniolisib 70 mg (n=21)	Placebo (n=10)
Demografické charakteristiky		
Průměrný věk¹ (roky) (SD)	22,2 (10,00)	26,7 (13,43)
Věkové kategorie		
< 18, n (%)	8 (38)	4 (40)
(min, max)	(12, 17)	(15, 17)
≥ 18, n (%)	13 (62)	6 (60)
(min, max)	(18, 54)	(18, 48)
Pohlaví, n (%)		
Muži	11 (52)	4 (40)
Ženy	10 (48)	6 (60)
Rasa, n (%)		
Asijci	1 (5)	1 (10)
Černoši	1 (5)	1 (10)
Běloši	18 (86)	7 (70)
Jiné	1 (5)	1 (10)
Etnická příslušnost, n (%)		
Hispanci nebo Latinoameričané	0	1 (10)
Ani Hispanci ani Latinoameričané	14 (67)	7 (70)
Neuvedeno	7 (33)	2 (20)
Charakteristiky onemocnění		
APDS 1 (varianta <i>PIK3CD</i>), n (%)	16 (76)	9 (90)
APDS 2 (varianta <i>PIK3RI</i>), n (%)	5 (24)	1 (10)
Současné podávané glukokortikoidy, n (%)	12 (57)	6 (60)
Současné podávaný imunoglobulin G (IgG), n (%)	14 (67)	7 (70)
Předchozí užívání rapamycinu/sirolimu, n (%)	4 (19)	3 (30)

SD – směrodatná odchylka

¹Věk pacienta od -4. dne studie do podání první dávky

Pacienti měli nodální a/nebo extranodální lymfoproliferaci měřenou na základě indexové nodální léze vybrané podle Chesonovy metodiky na CT nebo MR a klinické nálezy a projevy v souladu s APDS (např. opakované oto-sino-pulmonálních infekce, orgánová dysfunkce v anamnéze). Inhibitory mTOR a inhibitory PI3Kδ (selektivní nebo neselektivní) byly v průběhu 6 týdnů od začátku studie i během celé studie zakázány. Kromě toho byli ze studie vyloučeni pacienti, kteří byli dříve nebo jsou v současnosti – během 6 měsíců od začátku studie – léčeni látkami způsobujícími depleci B lymfocytů (např. rituximabem), pokud nebyla absolutní hodnota B lymfocytů v krvi normální. Látky způsobující depleci B lymfocytů byly během studie zakázány.

Koprimárními cílovými ukazateli účinnosti bylo zlepšení lymfoproliferace měřené změnou lymfadenopatie oproti výchozímu stavu pomocí logaritmičky (log10) transformovaného součtu součinů průměrů (sum of the product of diameters, SPD) indexových lézí a normalizace imunofenotypu měřená procentem naivních B lymfocytů z celkového počtu B lymfocytů. V tabulce 3 jsou uvedeny koprimární cílové ukazatele.

Tabulka 3 Primární analýza změny oproti výchozímu stavu ve 12. týdnu (85. den)

	Leniolisib (n=21)	Placebo (n=10)
Log10-transformovaný SPD indexových lézí (s vyloučením pacientů s 0 lézemi ve výchozím stavu)^a		
n ^b	18	8
Výchozí průměr (SD)	3,03 (0,42)	3,05 (0,39)
Změna oproti výchozímu stavu, průměr LS (SE)	-0,30 (0,04)	-0,06 (0,06)
Rozdíl oproti placebu (95% CI)		-0,24 (-0,37, -0,11)
p-hodnota		0,0012
Procento naivních B lymfocytů z celkového počtu B lymfocytů (pacienti s < 48 % naivních B lymfocytů ve výchozím stavu)^c		
n ^d	8	5
Výchozí průměr ^e (SD)	27,16 (13,16)	30,51 (7,97)
Změna oproti výchozímu stavu, průměr LS (SE)	34,76 (3,08)	-5,37 (3,95)
Rozdíl oproti placebu (95% CI)		40,13 (28,51; 51,75)
p-hodnota		< 0,0001

CI=interval spolehlivosti; SD=směrodatná odchylka; SE=směrodatná chyba; SPD=součet součinů průměrů; průměr LS=průměr nejmenších čtverců

Poznámka: Průměrná změna nejmenších čtverců oproti výchozímu stavu, rozdíl v průměrné změně nejmenších čtverců oproti výchozímu stavu mezi leniolisibem a placebem a jeho p-hodnota byly získány z modelu analýzy kovariance s léčbou jako fixním účinkem a logaritmičky (log10) transformovanou výchozí hodnotou SPD jako proměnnou. Používání glukokortikoidů i intravenózního imunoglobulinu na začátku léčby bylo zahrnuto jako kategorické proměnné (ano/ne).

^aZměna velikosti indexové léze byla měřena pomocí logaritmičky (log10) transformované hodnoty SPD největších lymfatických uzlin (maximálně 6) identifikovaných podle Chesonových kritérií na CT/MR.

^bZ analýzy byli vyloučeni 2 pacienti z každé léčebné skupiny z důvodu odchylek od protokolu a 1 pacient užívající leniolisib, u kterého došlo k úplnému vymizení indexové léze zjištěné na začátku léčby.

^cDo analýzy byli zahrnuti pouze pacienti se sníženým procentním podílem naivních B lymfocytů na začátku léčby (definovaným jako hodnota nižší než 48 %, což je nejnižší hodnota ve všech věkových kategoriích v literatuře).

^dZ analýzy byli vyloučeni 2 pacienti z každé léčebné skupiny z důvodu odchylek od protokolu, 5 pacientů užívajících leniolisib a 3 pacienti užívající placebo, jejichž hodnota naivních B lymfocytů na začátku léčby byla větší nebo rovna 48 %, 5 pacientů užívajících leniolisib, u nichž nebylo provedeno měření v 85 den, a 1 pacient užívající leniolisib, u nějž nebylo provedeno měření na začátku léčby.

^eVýchozí hodnota je definována jako aritmetický průměr výchozí hodnoty a hodnoty 1. dne, pokud byly obě k dispozici, a pokud některá z hodnot chyběla, byla použita stávající hodnota.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s leniolisibem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s APDS (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Výjimečné okolnosti

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika leniolisibu byla studována u zdravých osob a u dospělých a dospívajících pacientů s APDS. Lze očekávat, že ustálených koncentrací léčiva bude dosaženo přibližně po 2 až 3 dnech léčby leniolisibem. Farmakokinetika leniolisibu je u zdravých účastníků a pacientů s APDS podobná.

Absorpce

V placebem kontrolované studii vzestupného podávání jednorázové a opakovaných dávek u zdravých účastníků se leniolisib rychle vstřebával nalačno, přičemž medián doby do dosažení maximální plazmatické koncentrace ($t_{\max}$) byl přibližně 1 hodina po podání dávky. Zdálo se, že hodnota $t_{\max}$ je nezávislá na dávce a po opakovaných perorálních dávkách se nezměnila.

Vliv jídla

Současné podání jedné dávky 70 mg leniolisibu s jídlem s vysokým obsahem tuku zpomalilo rychlost absorpce ($t_{\max}$) o 3 hodiny (z 0,64 h [nalačno] na 3,51 h [po jídle]) a snížilo hodnotu $C_{\max}$ v průměru o 41 %, nikoli však míru absorpce (plochu pod křivkou [AUC]). Předpokládá se, že vliv stravy na absorpci leniolisibu není klinicky významný (viz bod 4.2).

Distribuce

Systémový pokles plazmatické koncentrace leniolisibu v čase je biexponenciální, což ukazuje na zpoždění distribuce směrem k periferním tkáním. Zdánlivý terminální eliminační poločas $t_{1/2}$ je přibližně 10 hodin (odhad na základě vymývání (washout) léčiva v ustáleném stavu). Medián perorálního distribučního objemu během terminální fáze se pohyboval od 33 l do 57 l, což naznačuje, že leniolisib má střední až nízký distribuční objem. U člověka je poměr krve a plazmy *in vitro* 0,643.

Biotransformace

Leniolisib byl ze 60 % metabolizován v játrech, přičemž na primárním oxidačním metabolismu leniolisibu se podílel především enzym CYP3A4 (95,4 %) s menším přispěním dalších enzymů (3,5 % CYP3A5; 0,7 % CYP1A2 a 0,4 % CYP2D6). Silná aktivita rekombinantního CYP1A1 naznačuje možné zapojení tohoto enzymu do biotransformace leniolisibu v mimojaterních tkáních. Jako cesty vylučování nelze vyloučit střevní sekreci pomocí BCRP a extrahepatálního CYP1A1.

Eliminace

Hmotnostní bilance perorální dávky 70 mg ^{14}C -leniolisibu byla 92,5 % (směrodatná odchylka: 2,3 %) 168 hodin po podání dávky (ráno 8. den).

^{14}C -leniolisib byl vylučován převážně stolicí (67,0 %), zatímco močí se vyloučilo přibližně 25,5 %. Přibližně 70 % ^{14}C -leniolisibu bylo znovu získáno do 48 hodin. Při dávkování dvakrát denně s odstupem přibližně 12 hodin dochází k akumulaci leniolisibu při dosažení ustáleného stavu přibližně 1,4krát (rozmezí 1,0 až 2,2), což odpovídá účinnému poločasu ($t_{1/2}$) přibližně 7 hodin.

Linearita/nonlinearita

Z analýzy proporcionality dávky při systémové expozici léčivu (AUC a maximální plazmatická koncentrace [$C_{\max}$]) vyplývá, že farmakokinetika leniolisibu je lineární vzhledem k dávce (dávkování 20 až 140 mg dvakrát denně a jednorázové dávky 10 až 400 mg/den) i času.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Farmakodynamika leniolisibu *ex vivo* (podíl pAkt-pozitivních B lymfocytů) byla hodnocena u pacientů s APDS intraindividuálně při dávkách 10, 30 a 70 mg dvakrát denně po dobu 4 týdnů při každé úrovni dávky. V rámci zkoumaného rozmezí dávek byly vyšší plazmatické koncentrace leniolisibu obecně spojeny s vyšším poklesem počtu pAkt-pozitivních B lymfocytů a vyšší dávky byly spojeny s mírně vyšším maximálním poklesem i s trvalejším poklesem. Odhaduje se, že léčba

leniolisibem v dávce 70 mg dvakrát denně v ustáleném stavu vede k časově váženému průměrnému snížení pAkt-positivních B lymfocytů přibližně o 80 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakovaném podávání

Účinky pozorované ve studiích toxicity po opakovaném podání se týkaly především hemolymfopoetického systému v souvislosti s imunomodulačními vlastnostmi leniolisibu a gastrointestinálního traktu u myší, potkanů a opic. Leniolisib způsoboval depleci/snížení aktivity lymfatických tkání a inhiboval protilátkovou odezvu závislou na T-buňkách (TDAR) u potkanů. V důsledku imunosuprese byl pozorován zvýšený výskyt oportunních kožních infekcí (u potkanů) a gastrointestinální toxicity (tj. zánětů/infekcí u myší a opic), která vedla k těžkým průjmům a zvracení (pouze u opic). Při hodnotách NOAEL (no observed adverse effect level, hodnota dávky bez pozorovaného nežádoucího účinku) u potkanů a opic ve studiích chronické toxicity byla kombinovaná plazmatická expozice samců a samic ($AUC_{0-24h,u}$) podobná expozici u člověka při terapeutické dávce.

Genotoxicita a kancerogenita

Ve studiích genotoxicity leniolisib nevykazoval mutagenní, klastogenní ani aneugenní potenciál. Ve studiích toxicity po opakovaném podávání nebyly zjištěny žádné známky kancerogenního potenciálu (např. hyperplazie/neoplazie). Dlouhodobé studie na zvířatech, které by hodnotily kancerogenní potenciál leniolisibu, nebyly provedeny.

Reprodukční a vývojová toxicita

V 26týdenní studii u potkanů souvisela nižší hmotnost prostaty s mikroskopicky pozorovanou sníženou sekrecí. V této studii a v 10týdenní studii u mláďat potkanů byla spojována nižší hmotnost varlat a nadvarlat a nižší počet spermií s úbytkem zárodečného epitelu a kulatých spermatid a s úbytkem spermatocytů. Tyto histologické nálezy se vyskytly při dávkách 90, resp. ≥ 40 mg/kg/den (což odpovídá 2,4násobku a 1,5násobku maximální doporučené dávky pro člověka na základě AUC). U potkanů nebyly zaznamenány žádné účinky na samčí nebo samičí fertilitu nebo reprodukční výkonnost až do dávky 90 mg/kg/den (což odpovídá 2,4 až 3,8násobku maximální doporučené dávky pro člověka na základě AUC).

Studie embryonálního a fetálního vývoje u potkanů a králíků prokázaly při nejvyšších dávkách (120, resp. 100 mg/kg/den) mikroftalmii a zmenšení velikosti očních jamek (potkani a králíci) a anoftalmii (pouze potkani). U králíků byla od dávky 30 mg/kg/den rovněž hlášena aglosie. Hodnoty NOAEL pro embryofetální vývoj činily 30 mg/kg/den u potkanů, resp. 10 mg/kg/den u králíků, což odpovídá přibližně 1,7, respektive 0,1násobku maximální doporučené dávky pro člověka na základě AUC. Na základě předložených údajů lze proto učinit závěr, že leniolisib je u potkanů a králíků teratogenní a mohl by představovat potenciální klinické riziko.

Ve studii prenatalní a postnatální vývojové toxicity u potkanů byly při dávkách 90 mg/kg/den podávaných samicím pozorovány nepříznivé účinky na potomstvo v období před odstavením, které se projevovaly sníženým přežíváním mláďat a trvale sníženou hmotností mláďat po odstavení. Leniolisib byl zjištěn ve všech vzorcích studie laktace, přičemž koncentrace leniolisibu se zvyšovala v závislosti na dávce, což vedlo ke koncentraci, která byla přibližně 2 až 3krát vyšší než plazmatická koncentrace matky při dávce 10 až 30 mg/kg/den.

V 10týdenní studii u mláďat potkanů zahájené u zvířat ve věku 7 dní bylo hlášeno zvýšení míry úmrtnosti v období před odstavením při dávce 90 mg/kg/den (hladiny AUC naměřené po první dávce byly 9,5krát vyšší než při maximální doporučené dávce pro člověka).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Hypromelóza (E 464)
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Magnesium-stearát (E 572)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

Potahová vrstva tablety

Hypromelóza (E 464)
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Mastek (E 553b)
Polyethylenglykol (E 1521)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvičky z polyethylenu o vysoké hustotě s hliníkovým indukčním těsněním a polypropylenovým šroubovacím uzávěrem s dětským bezpečnostním uzávěrem.

Jedno balení obsahuje 1 lahvičku se 60 tabletami.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/26/2034/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle čl. 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Za účelem další charakterizace dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti leniolisibu při léčbě syndromu aktivované fosfoinositid-3-kinázy delta (APDS) u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších, jejichž tělesná hmotnost je 45 kg a více, provede držitel rozhodnutí o registraci u pacientů neintervenční studii na základě registru pacientů, v jejímž rámci shromáždí údaje jak o bezpečnosti, tak o účinnosti, a předloží její výsledky.	Jednou ročně (s každoročním přezkoumáním) Konečná zpráva o klinické studii (CSR) po 10letém sledování
Aby bylo zajištěno adekvátní sledování bezpečnosti a účinnosti leniolisibu při léčbě APDS u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších, jejichž tělesná hmotnost je vyšší 45 kg a více, je držitel rozhodnutí o registraci povinen každoročně poskytovat aktualizované informace týkající se bezpečnosti a účinnosti leniolisibu.	Jednou ročně (s každoročním přezkoumáním)

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Joenja 70 mg potahované tablety
leniolisib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje leniolisib-fosfát odpovídající 70 mg leniolisibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také monohydrát laktózy. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Tabletu spolkněte celou. Tablety nedělte, nedrťte ani nekousejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2034/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Joenja 70 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Joenja 70 mg potahované tablety
leniolisib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje leniolisib-fosfát odpovídající 70 mg leniolisibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také monohydrát laktózy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2034/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Neuplatňuje se.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Joenja 70 mg potahované tablety leniolisib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vy nebo Vaše dítě začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Joenja a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Joenja užívat
3. Jak se přípravek Joenja užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Joenja uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Joenja a k čemu se používá

Přípravek Joenja obsahuje léčivou látku leniolisib, která patří do skupiny léků nazývaných imunostimulancia (léky, které zvyšují schopnost imunitního systému, tedy přirozené obranyschopnosti těla, bojovat proti infekcím a nemocem).

Přípravek Joenja se používá k léčbě syndromu aktivované fosfoinositid 3-kinázy delta (APDS) u dospělých a dospívajících pacientů od 12 let a s tělesnou hmotností 45 kg a více. U osob s APDS nefunguje imunitní systém správně, a proto nejsou schopny účinně bojovat s infekcemi.

Léčivá látka v přípravku Joenja, leniolisib, blokuje aktivaci bílkoviny známé jako fosfoinositid 3-kináza delta (PI3Kδ), který se podílí na regulaci imunitního systému. U osob s APDS je aktivita proteinu PI3Kδ nadměrná. Leniolisib pomáhá blokováním nadměrné aktivity PI3Kδ normalizovat imunitní systém, čímž může potenciálně zpomalit progresi onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Joenja užívat

Neužívejte přípravek Joenja

- jestliže jste alergický(á) na leniolisib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 „Obsah balení a další informace“).

Upozornění a opatření

Pokud během užívání přípravku Joenja onemocníte, sdělte to ihned svému lékaři.

U pacientů, kterým byly podávány jiné inhibitory PI3Kδ k léčbě jiných stavů než APDS, byly hlášeny závažné a někdy smrtelné infekce, závažné kožní reakce (vyrážka, svědění, olupování kůže), dýchací potíže, těžký průjem nebo kolitida (zánět střev) a problémy s játry. Tyto závažné nežádoucí účinky nebyly hlášeny v klinických hodnoceních s přípravkem Joenja.

Děti a dospívající

Nepodávejte přípravek Joenja dětem mladším 12 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 45 kg, protože u této věkové skupiny nebyl zkoumán.

Další léčivé přípravky a přípravek Joenja

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, jestliže užíváte některé z následujících léků, protože se nemají užívat s přípravkem Joenja:

Následující léčiva mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků přípravku Joenja tím, že zvyšují hladiny přípravku Joenja v krvi:

- kobicistat, elvitegravir, indinavir, lopinavir, ritonavir, sachinavir, tipranavir – používané k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency (HIV),
- kurkumin – rostlinný léčivý přípravek používaný k léčbě zánětu,
- cyklosporin – používaný k léčbě odmítnutí orgánu po transplantaci,
- danoprevir, ombitasvir, paritaprevir – používané k léčbě hepatitidy C (zánětu jater typu C, HCV),
- itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – používané k léčbě plísňových infekcí,
- telithromycin, troleandomycin – používané k léčbě bakteriálních infekcí.

Následující léčiva mohou snížit účinnost přípravku Joenja tím, že snižují množství přípravku Joenja v krvi:

- antacida (léky snižující kyselost žaludečního obsahu na bázi hliníku, hořčíku a vápníku, hydrogenuhličitan sodný) – k léčbě pálení žáhy nebo zažívacích potíží v důsledku překyselení žaludku (viz bod 3 „Jak se přípravek Joenja užívá“),
- avasimib – používaný k léčbě usazování cholesterolového plaku v tepnách,
- bosentan – používaný k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH),
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin – používané k léčbě epilepsie,
- efavirenz, etravirin – používané k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency (HIV),
- mitotan – k léčbě rakoviny,
- modafinil – k léčbě nadměrné denní spavosti (narkolepsie),
- nafcilin, rifabutin, rifampin – používané k léčbě bakteriálních infekcí,
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) – rostlinný léčivý přípravek k léčbě deprese a potíží se spánkem,

Přípravek Joenja může zvýšit riziko nežádoucích účinků následujících léčivých přípravků tím, že zvyšuje hladiny těchto přípravků v krvi:

- adefovir – používaný k léčbě hepatitidy B (HBV),
- baricitinib – používaný k léčbě revmatoidní artritidy (zánětu kloubů),

- benzylpenicilin (penicilin G), cefaklor, ceftizoxim, ciprofloxacin – k léčbě bakteriálních infekcí,
- bumetanid, furosemid – používané k odstranění soli (sodíku) a vody z těla,
- famotidin – používané k prevenci a léčbě pálení žáhy nebo zažívacích potíží v důsledku překyselení žaludku,
- irinotekan – k léčbě rakoviny tlustého střeva nebo konečníku,
- letermovir – k prevenci cytomegalovirové infekce (CMV),
- methotrexát – k léčbě zhoubných nádorových onemocnění,
- oseltamivir-karboxylát – používané k léčbě chřipky,
- rosuvastatin, pitavastatin – ke snížení hladiny cholesterolu.
- tenofovir – používaný k léčbě infekce HBV a HIV.

Pokud si nejste jistý(á), zda se Vás výše uvedené informace týkají, poraďte se se svým lékařem.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Před zahájením léčby přípravkem Joenja Vám lékař provede test, aby zjistil, zda jste těhotná.

Těhotenství

Podávání přípravku Joenja v těhotenství se nedoporučuje. Studie na zvířatech naznačují, že tento léčivý přípravek může způsobit poškození nenarozeného dítěte. Nejsou k dispozici žádné informace o bezpečnosti tohoto přípravku u těhotných žen.

Podávání přípravku Joenja ženám, které by mohly otěhotnět, se nedoporučuje, pokud během léčby a ještě nejméně 1 týden po poslední dávce přípravku Joenja nepoužívají vysoce účinné metody antikoncepce. Zeptejte se svého lékaře na vhodné metody antikoncepce.

Pokud se po zahájení léčby přípravkem Joenja budete domnívat, že můžete být těhotná, sdělte to ihned svému lékaři.

Kojení

Během užívání přípravku Joenja nekojte. Pokud kojíte nebo plánujete kojit, sdělte to svému lékaři dříve, než začnete tento přípravek užívat. Není totiž známo, zda může přípravek Joenja přecházet do mateřského mléka nebo zda by to mělo vliv na Vaše dítě.

Plodnost

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku leniolisibu na plodnost u lidí. Studie na zvířatech naznačují možné riziko, že přípravek Joenja ovlivňuje mužskou plodnost. Než začnete tento přípravek užívat, informujte svého lékaře.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento léčivý přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Joenja obsahuje monohydrát laktózy.

Pokud Vám Váš lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se svým lékařem dříve, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Joenja obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Joenja užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Doporučená dávka přípravku je

Jedna 70mg tableta dvakrát denně s odstupem přibližně 12 hodin u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a více, jejichž tělesná hmotnost je 45 kg a více.

Pokud do 1 hodiny po užití tablety dojde ke zvracení, vezměte si ihned další tabletu. Pokud budete zvracet za dobu delší, než je 1 hodina po užití tablety, počkejte a další dávku užíjte v obvyklou dobu.

Přípravek Joenja je určen k perorálnímu podání (podání ústy). Tento přípravek lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Tablety se mají polykat celé. Tablety nedělte, nedrťte ani nekousejte.

Antacida užívejte buď 2 hodiny před užitím přípravku Joenja, nebo 2 hodiny po něm. Přípravek Joenja se může vzájemně ovlivňovat s jinými léčivými přípravky (viz bod 2 „Další léčivé přípravky a přípravek Joenja“).

Jestliže jste užil(a) více přípravku Joenja, než jste měl(a)

Pokud k tomu dojde, okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo nejbližší oddělení pohotovosti. Lahvičku a tuto příbalovou informaci mějte u sebe, abyste mohl(a) snadno popsat, co jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Joenja

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Joenja v obvyklou dobu, vezměte si tabletu, jakmile si na to vzpomenete. Pokud je doba, která uplynula od vynechání dávky, delší než 6 hodin, tabletu neužívejte. Počkejte a další dávku užíjte v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Joenja

Nepřestávejte tento přípravek užívat, dokud Vám to neřekne lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytovat s následujícími frekvencemi:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- bolest hlavy
- zvracení
- padání vlasů
- zvýšení tělesné hmotnosti
- snížení počtu neutrofilů, což je typ bílých krvinek

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- dyspepsie (porucha trávení)
- vyrážka
- atopická dermatitida (ekzém; svědivá, zarudlá a suchá kůže u osob náchylných k alergiím)
- únava

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

- alergická reakce (přecitlivělost) včetně svědění, zarudnutí kůže, kopřivky, vyrážky, ztíženého dýchání nebo polykání

Další nežádoucí účinky u dospívajících

V klinických studiích s přípravkem Joenja byly nežádoucí účinky u dospívajících i dospělých pacientů podobné.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Joenja uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Joenja obsahuje

- Léčivou látkou je leniolisib. Jedna potahovaná tableta obsahuje leniolisib-fosfát odpovídající 70 mg leniolisibu.
- Dalšími složkami jsou monohydrát laktózy, mikrokrytalická celulóza (E 460), hypromelóza (E 464), sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), magnesium-stearát (E 572), koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551), oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), mastek (E 553b), polyethylenglykol (E 1521) (viz bod 2 „Přípravek Joenja obsahuje laktózu a sodík“).

Jak přípravek Joenja vypadá a co obsahuje toto balení

Joenja 70 mg potahované tablety jsou žluté oválné bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami s vyraženým označením „70“ na jedné straně a „LNB“ na druhé straně.

Jedno balení obsahuje 1 lahvičku se 60 tabletami.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Česká republika

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

Deutschland

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +49 (0)157 359 907 28

Eesti

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

España

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

Lietuva

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

Magyarország

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

Nederland

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

Österreich

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze tohoto onemocnění nebylo možné získat o tomto léčivém přípravku úplné informace.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace týkající se tohoto léčivého přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV

ZÁVĚRY O UDĚLENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ PŘEDLOŽENÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Registrace přípravku za výjimečných okolností**

Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena registrace za výjimečných okolností, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.