

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Joenja 70 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertukket tablet indeholder leniolisibphosphat svarende til 70 mg leniolisib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertukket tablet indeholder 241,16 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertukket tablet.

Gul, oval, bikonveks, filmovertukket tablet med skrå kant præget med "70" på den ene side og "LNB" på den anden side, med en længde på ca. 16 mm, en bredde på 6,3 mm og en tykkelse på 6,0 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Joenja er indiceret til behandling af aktiveret phosphoinositid 3-kinase delta-syndrom (APDS) hos voksne og unge på 12 år og derover og med en vægt på 45 kg eller derover.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres af en læge med erfaring i behandling af primære immundefekter.

Dosering

Den anbefalede dosis er 70 mg leniolisib to gange dagligt med ca. 12 timers mellemrum. Joenja er indiceret til behandling af voksne og unge på 12 år og derover og med en vægt på 45 kg eller derover.

Behandlingen bør fortsættes, så længe der observeres en fordel eller indtil forekomst af uacceptabel toksicitet.

Glemte dosis

Hvis en dosis glemmes i mere end 6 timer, skal patienten ikke tage den glemte dosis, men genoptage doseringen på det næste planlagte tidspunkt.

Hvis der opstår opkastning inden for 1 time efter indtagelse af leniolisib, skal patienten tage en anden leniolisib-tablet så hurtigt som muligt. Ved opkastning mere end 1 time efter indtagelse må patienten ikke tage en ekstra dosis.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Leniolisibs sikkerhed og virkning hos børn under 12 år eller med en vægt under 45 kg er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Ældre

Der er ingen tilgængelige data for patienter i alderen 65 år og derover. Der anbefales ikke dosisjusteringer til ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Leniolisib er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance (CrCl) 15 til 89 ml/min). Der anbefales ikke dosisjusteringer til patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Leniolisib er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Brug af leniolisib hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B eller C) anbefales ikke.

Administration

Oral anvendelse.

Joenja kan tages sammen med eller uden måltider. Tabletterne skal sluges hele. Tabletterne må ikke deles, knuses eller tygges.

Mavesyrereducerende midler

For patienter med langvarig brug af lokalt virkende syreneutraliserende midler, skal disse tages enten 2 timer før eller 2 timer efter administration af leniolisib (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Immunrelaterede bivirkninger

Alvorlige, undertiden dødelige, immunrelaterede bivirkninger såsom alvorlige infektioner, alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), pneumonitis, alvorlig diarré/colitis og hepatotoksicitet er forekommet hos patienter, der fik andre phosphoinositid 3-kinase delta (PI3Kδ)-hæmmere til behandling af hæmatologiske eller solide cancerformer. Disse alvorlige bivirkninger har ikke været forbundet med brugen af Joenja hos APDS-patienter. Joenja er ikke godkendt til behandling af hæmatologiske eller solide cancerformer.

Kombination med CYP3A4-hæmmere

Samtidig behandling med en stærk cytochrom P450 (CYP)3A4-hæmmer øgede leniolisib-eksponeringen. Samtidig brug af leniolisib og stærke CYP3A4-hæmmere bør undgås (se pkt. 4.5). Hvis brug af stærke CYP3A4-hæmmere er påkrævet, anbefales det, at Joenja seponeres 2 dage før administration af CYP3A4-hæmmeren. Behandlingen med Joenja kan genoptages 7 dage efter seponering af CYP3A4-hæmmeren.

Kombination med CYP3A4-induktorer

Samtidig brug kan resultere i reduceret leniolisib-eksponering og dermed reduceret virkning af leniolisib. Derfor bør samtidig brug af leniolisib og stærke og moderate CYP3A4-induktorer undgås (se pkt. 4.5).

Kombination med BCRP-hæmmere

Samtidig brug kan resultere i øget leniolisib-eksponering, hvilket kan føre til en øget risiko for bivirkninger. Derfor bør samtidig brug af leniolisib med stærke brystcancerresistensprotein (BCRP)-transportørhæmmere undgås (se pkt. 4.5).

Kombination med organisk aniontransportør (OAT)P1B1, OATP1B3 og brystcancerresistensprotein (BCRP)-substrater

Ved samtidig administration øgede leniolisib den systemiske eksponering for rosuvastatin til det dobbelte. Samtidig brug af leniolisib og lægemidler, der er substrater for disse transportører, bør undgås (se pkt. 4.5).

Kombination med OAT3-substrater

For OAT3-substrater med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. methotrexat) bør patienter overvåges for bivirkninger, og man bør overveje dosisjusteringer, hvis samtidig administration ikke kan undgås (se pkt. 4.5).

UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1-substrater

In vitro er leniolisib en hæmmer af UGT1A1, og selvom der ikke forventes en relevant klinisk interaktion, bør samtidig administration af leniolisib og et UGT1A1-substrat undgås (se pkt. 4.5).

Mavesyre reducerende midler

For patienter, der bruger syreneutraliserende midler kronisk, skal de tages enten 2 timer før eller 2 timer efter administration af Joenja (se pkt. 4.5).

Reproduktionstoksicitet

Kvinder i den fertile alder bør anvende meget sikker kontraception, mens de tager Joenja og i 1 uge efter den sidste dosis (se pkt. 4.6). Joenja bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender meget sikre kontraceptionsmetoder. Kontrollér graviditetsstatus hos kvinder i den fertile alder inden initiering af behandling med Joenja.

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Lactoseindhold

Dette lægemiddel indeholder lactosemonohydrat. Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption må ikke tage dette lægemiddel.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemidler, der påvirker leniolisibs farmakokinetik

CYP3A4-hæmmere

Leniolisib udskilles primært gennem oxidativ metabolisme (primært hydroxylering og dealkylering) af CYP-isoenzymer (overvejende CYP3A4, 95,4 %). Ved et studie med raske voksne resulterede samtidig administration af leniolisib og itraconazol, en stærk CYP3A4-hæmmer, i en fordobling af leniolisib-eksponeringen. Samtidig brug af leniolisib og stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. cobicistat, danoprevir, elvitegravir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, ombitasvir, paritaprevir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telithromycin, tipranavir, troleandomycin, voriconazol) bør undgås (se pkt. 4.4 og 5.2).

CYP3A4-induktorer

Der er ikke udført interaktionsstudier med leniolisib og stærke og moderate CYP3A4-induktorer. Samtidig brug kan resultere i reduceret leniolisib-eksponering og dermed reduceret virkning af leniolisib. Derfor bør samtidig brug af leniolisib og stærke og moderate CYP3A4-induktorer (f.eks. avasimib, carbamazepin, mitotan, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin, prikbladet perikon, bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin) undgås (se pkt. 4.4).

BCRP-hæmmere

Leniolisib er et substrat for BCRP-transportører. Der er ikke udført interaktionsstudier med leniolisib og stærke BCRP-hæmmere. Samtidig brug kan resultere i øget leniolisib-eksponering, hvilket kan føre til en øget risiko for bivirkninger. Derfor bør samtidig brug af leniolisib med stærke BCRP-hæmmere (f.eks. curcumin, cyclosporin) undgås (se pkt. 4.4).

Mavesyrereducerende midler

Leniolisib udviser pH-afhængig opløselighed, med lavere opløselighed ved højere pH-værdier. Lokalt virkende syreneutraliserende midler (f.eks. magnesium-, aluminium- og calciumbaserede syreneutraliserende midler, natriumbicarbonat) skal tages 2 timer før eller 2 timer efter administration af leniolisib (se pkt. 4.2 og 4.4).

Lægemidler, hvis eksponering ændres af leniolisib

OATP1B1-, OATP1B3- og BCRP-substrater

Ved samtidig administration øgede leniolisib eksponeringen for rosuvastatin til det dobbelte. Undgå samtidig brug af leniolisib og lægemidler, der er OATP1B1-, OATP1B3- og BCRP-substrater (f.eks. rosuvastatin, pitavastatin, letermovir).

OAT3-substrater

Leniolisib er en OAT3-hæmmer og kan øge systemisk eksponering for OAT3-substrater (f.eks. adefovir, baricitinib, bumetanid, cefaclor, ceftizoxim, ciprofloxacin, famotidin, furosemid, methotrexat, oseltamivircarboxylat, benzylpenicillin [penicillin G], tenofovir). Ved samtidig administration øgede leniolisib eksponeringen for furosemid med 1,4 gange. Undgå samtidig brug af leniolisib og lægemidler, der er OAT3-substrater med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. methotrexat).

UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1-substrater

In vitro er leniolisib en hæmmer af UGT1A1, og selvom der ikke forventes en relevant klinisk interaktion, bør samtidig administration af leniolisib og et UGT1A1-substrat (f.eks. irinotecan) undgås.

Hormonel kontraception

Administration af leniolisib med en enkelt dosis oral kontraception indeholdende ethinylestradiol og levonorgestrel øgede ethinylestradiol-eksponeringen med ca. 30 % uden nogen virkning på eksponeringen for levonorgestrel-eksponeringen. Det er usandsynligt, at stigningen i ethinylestradiol-

eksponeringen vil reducere effektiviteten af en kombineret oral kontraception bestående af ethinylestradiol og levonorgestrel.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført med voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos kvinder

Kvinder i den fertile alder bør anvende meget sikre kontraceptionsmetoder under behandlingen med Joenja og i 1 uge efter den sidste dosis. Leniolisib kan forårsage fosterskade baseret på resultater fra dyreforsøg (se pkt. 5.3). Kontrollér graviditetsstatus hos kvinder i den fertile alder inden initiering af behandling med Joenja.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af leniolisib hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Joenja bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender meget sikre kontraceptionsmetoder.

Amning

Det er ukendt, om leniolisib og dets metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakokinetiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at leniolisib udskilles i mælk (se pkt. 5.3). En risiko for ammede nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med Joenja.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data vedrørende virkningen af leniolisib på fertiliteten hos mennesker. Dyreforsøg har påvist virkninger på reproduktionsorganer hos hanner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Leniolisib påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger under behandling med leniolisib var hovedpine (32 %), opkastning (16 %), vægtstigning (13 %) og alopeci (11 %). Baseret på laboratoriedata fra de kliniske studier oplevede 33 % af patienterne et fald i neutrofiltallene.

Tabel over bivirkninger

Sikkerheden ved leniolisib blev evalueret hos 38 unge og voksne patienter med APDS, som deltog i den placebokontrollerede del af studie 2201 og et åbent sikkerhedsstudie. Syvogtredive ud af 38 patienter fik leniolisib 70 mg oralt to gange dagligt i mindst 60 uger, og 84 % blev eksponeret i 108 uger eller længere. Medianvarigheden af leniolisib-behandlingen var ca. 4 år, og 10 patienter blev eksponeret for leniolisib i mere end 5 år.

Den følgende liste over bivirkninger er baseret på erfaringen fra kliniske studier og erfaringen efter markedsføring. Bivirkningerne i tabel 1 er anført efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke

almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe vises bivirkningerne i rækkefølge efter aftagende hyppighed.

Tabel 1 Bivirkninger

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Immunsystemet	Overfølsomhed*	Ikke kendt
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig
Mave-tarm-kanalen	Opkastning	Meget almindelig
	Dyspepsi	Almindelig
Hud og subkutane væv	Alopeci	Meget almindelig
	Atopisk dermatitis**	Almindelig
	Udslæt	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Almindelig
Undersøgelser	Vægtstigning	Meget almindelig
	Nedsat neutrofil	Meget almindelig

*Overfølsomhed: herunder kløe, hudrødme, nældefeber, udslæt, vejrtrækningsbesvær eller synkebesvær (ved brug af Joenja efter markedsføring)

**Atopisk dermatitis: herunder atopisk dermatitis og eksem

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nedsat neutrofil

Syv (33 %) patienter, der fik leniolisib, udviklede et forbigående absolut neutrofil (ANC) mellem 500 og 1500 celler/ μ l. Ingen patienter udviklede et ANC < 500 celler/ μ l, og der var ingen rapporter om infektion i forbindelse med neutropeni. En patient oplevede et fald i neutrofiltallet af grad 3, som investigatoren mente var relateret til leniolisib.

Overfølsomhed

Der er blevet identificeret overfølsomhedsreaktioner under brug af Joenja efter markedsføring.

Pædiatrisk population

Tretten patienter i alderen 12 til 17 år blev behandlet med leniolisib i de kliniske studier. Hyppighed, type og sværhedsgrad af bivirkninger svarede til dem hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Hvis der forekommer overdosering, skal patienten overvåges for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8). Behandling af overdosering med leniolisib består af generelle understøttende foranstaltninger, herunder overvågning af vitale tegn samt observation af patientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunstimulanter, andre immunstimulanter, ATC-kode: L03AX22

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Leniolisib hæmmer selektivt PI3K δ ved at blokere PI3K δ 's aktive bindingssted. Gain-of-function-varianter i genet, der koder for den katalytiske subunit p110 δ , (der resulterer i APDS1) eller loss-of-function-varianter i den regulatoriske subunit p85 α (der resulterer i APDS2) fører begge til hyperaktiv PI3K δ -signalering, der fører til øget produktion af phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat og nedstrøms-phosphoryleret proteinkinase B (pAkt). Ved at hæmme PI3K δ og dermed reducere produktionen af PIP3 reduceres hyperaktiviteten af nedstrøms-Akt/"mammalian target of rapamycin" (mTOR)-vejen, og efterfølgende mangler og dysregulering af B- og T-cellepopulationer normaliseres.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virksomheden af leniolisib blev vurderet i studie 2201, et 12-ugers randomiseret, blindet, placebokontrolleret fase 2/3-studie med 31 patienter med bekræftet APDS-associeret patogen variant i enten *PIK3CD* eller *PIK3RI*. Patienterne blev randomiseret 2:1 til at modtage enten leniolisib 70 mg eller placebo to gange dagligt. Patienternes demografi ved baseline er vist i tabel 2.

Tabel 2 Demografiske karakteristika og sygdomskaracteristika ved baseline (studie 2201)

Demografi og sygdomskaracteristika	Leniolisib 70 mg (N=21)	Placebo (N=10)
Demografi		
Alder¹ (år) gennemsnit (SD)	22,2 (10,00)	26,7 (13,43)
Alderskategorier		
< 18, n (%)	8 (38)	4 (40)
(Min., maks.)	(12, 17)	(15, 17)
≥ 18, n (%)	13 (62)	6 (60)
(Min., maks.)	(18, 54)	(18, 48)
Køn, n (%)		
Mand	11 (52)	4 (40)
Kvinde	10 (48)	6 (60)
Race, n (%)		
Asiatisk	1 (5)	1 (10)
Sort	1 (5)	1 (10)
Hvid	18 (86)	7 (70)
Anden race	1 (5)	1 (10)
Etnicitet, n (%)		
Latinamerikansk eller latino	0	1 (10)
Ikke latinamerikansk eller latino	14 (67)	7 (70)
Ikke rapporteret	7 (33)	2 (20)
Sygdomskaracteristika		
APDS 1 (<i>PIK3CD</i>-variant), n (%)	16 (76)	9 (90)
APDS 2 (<i>PIK3RI</i>-variant), n (%)	5 (24)	1 (10)
Samtidige glucocorticoider, n (%)	12 (57)	6 (60)
Samtidig immunglobulin G (IgG), n (%)	14 (67)	7 (70)
Tidligere brug af rapamycin/sirolimus, n (%)	4 (19)	3 (30)

SD – standardafvigelse

¹Patienternes alder fra studiedag -4 og frem til første dosering

Patienterne havde nodal og/eller ekstranodal lymfoproliferation, som målt ved nodal indeksslæsion valgt ved Cheson-metoden på CT eller MR og kliniske fund og manifestationer, der var forenelige med APDS (f.eks. historik med gentagne oto-sino-pulmonale infektioner, organdysfunktion). mTOR-hæmmere og PI3K δ -hæmmere (selektive eller ikke-selektive) var forbudt inden for 6 uger før baseline og gennem hele studiet. Derudover blev patienter, der var blevet behandlet med tidligere eller samtidige B-celle-depleterende midler (f.eks. rituximab) inden for 6 måneder før baseline, ekskluderet fra studiet, medmindre absolutte B-lymfocytter i blodet var normale. B-celle-depleterende midler var forbudt under hele studiet.

De co-primære virkningsendepunkter var forbedring i lymfoproliferation som målt ved en ændring fra baseline i lymfadenopati målt ved den log10-transformerede sum af produktdiametre (SPD) af indekslæsioner, og normalisering af immunfænotype som målt ved procentdelen af naive B-celler ud af det samlede antal B-celler. Tabel 3 viser resultaterne for de co-primære endepunkter.

Tabel 3 Primær analyse af ændring fra baseline ved uge 12 (dag 85)

	Leniolisib (N=21)	Placebo (N=10)
Log10-transformeret SPD for indekslæsioner (ekskl. patienter med 0 læsioner ved baseline)^a		
n ^b	18	8
Gennemsnit ved baseline (SD)	3,03 (0,42)	3,05 (0,39)
Ændring fra baseline, LS-gennemsnit (SE)	-0,30 (0,04)	-0,06 (0,06)
Forskel vs. placebo (95 % CI)		-0,24 (-0,37, -0,11)
p-værdi		0,0012
Procentdel af naive B-celler ud af det samlede antal B-celler (patienter med < 48 % naive B-celler ved baseline)^c		
n ^d	8	5
Baseline ^e -gennemsnit (SD)	27,16 (13,16)	30,51 (7,97)
Ændring fra baseline, LS-gennemsnit (SE)	34,76 (3,08)	-5,37 (3,95)
Forskel vs. placebo (95 % CI)		40,13 (28,51, 51,75)
p-værdi		<0,0001

CI=konfidensinterval; SD=standardafvigelse; SE=standardfejl; SPD=sum af produktdiametre; vs.=versus; LS-gennemsnit=mindste kvadraters gennemsnit.

Bemærk: Ændringen i LS-gennemsnit fra baseline, forskellen i ændringen i LS-gennemsnit fra baseline mellem leniolisib og placebo og dens p-værdi blev opnået fra en kovariansanalysemodel med behandling som en fast virkning og log10-transformeret baseline-SPD som en kovariant. Brugen af både glucocorticoider og i.v. Ig ved baseline blev inkluderet som kategoriske (ja/nej)-kovarianter.

^aÆndring i indekslæsionens størrelse blev målt ved hjælp af den log10-transformerede SPD af de største lymfeknuder (maks. 6), som blev identificeret i henhold til Cheson-kriterierne på CT/MR.

^bAnalysen ekskluderede 2 patienter fra hver behandlingsgruppe på grund af protokolafvigelser og 1 patient på leniolisib, der havde fuldstændig resolution af indekslæsionen, som blev identificeret ved baseline.

^cKun patienter med en reduceret procentdel af naive B-celler ved baseline (defineret som under 48 %, som er den laveste værdi på tværs af alle aldre i litteraturen) blev inkluderet i analysen.

^dAnalysen ekskluderede 2 patienter fra hver behandlingsgruppe på grund af protokolafvigelser, 5 patienter på leniolisib og 3 patienter på placebo med mere end eller lig med 48 % naive B-celler ved baseline, 5 patienter på leniolisib uden måling på dag 85 og 1 patient på leniolisib uden måling ved baseline.

^eBaseline er defineret som det aritmetiske gennemsnit af værdierne ved baseline og på dag 1, når begge var tilgængelige, og hvis en af værdierne manglede, blev den eksisterende værdi brugt.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med leniolisib i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med APDS (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Særlige vilkår

Dette lægemiddel er godkendt under “særlige vilkår”. Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at indhente fuldstændige oplysninger om lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Leniolisibs farmakokinetik er blevet undersøgt hos raske forsøgspersoner og voksne og unge patienter med APDS. Lægemiddelkoncentrationer kan forventes at nå steady state efter ca. 2 til 3 dages behandling med leniolisib. Farmakokinetikken for leniolisib er ens for raske deltagere og APDS-patienter.

Absorption

I et placebokontrolleret enkelt- og flerdosisstudie med dosiseskalering og med raske deltagere blev leniolisib hurtigt absorberet i fastende tilstand med en mediantid til maksimal plasmakoncentration ($t_{\max}$) på ca. 1 time efter dosering. $T_{\max}$ virkede uafhængig af dosis og blev ikke ændret efter flere orale doser.

Virkning af madindtagelse

Samtidig administration af en enkelt 70 mg dosis leniolisib og et måltid med højt fedtindhold forsinkede absorptionshastigheden ($T_{\max}$) med 3 timer (0,64 timer [fastende] til 3,51 timer [med mad]) og nedsatte i gennemsnit $C_{\max}$ med 41 %, men ikke omfanget af absorptionen (arealet under kurven [AUC]). Indvirkningen af mad på absorptionen af leniolisib forventes ikke at være klinisk relevant (se pkt. 4.2).

Fordeling

Det systemiske fald i plasmakoncentrationen af leniolisib over tid er bi-eksponentielt, hvilket indikerer en fordelingsforsinkelse mod perifert væv. Den tilsyneladende terminale elimination $t_{1/2}$ er ca. 10 timer (estimat fra udvaskning af lægemidlet ved steady state). Medianen for det orale fordelingsvolumen i den terminale fase varierede fra 33 l til 57 l, hvilket indikerer, at leniolisib har et moderat til lavt fordelingsvolumen. Hos mennesker er *in vitro*-blod/plasma-forholdet 0,643.

Biotransformation

Leniolisib blev metaboliseret 60 % i leveren, med CYP3A4 som det mest dominerende involverede enzym (95,4 %) i den primære oxidative metabolisme af leniolisib, med mindre bidrag fra andre enzymer (3,5 % CYP3A5, 0,7 % CYP1A2 og 0,4 % CYP2D6). Den stærke aktivitet af rekombinant CYP1A1 tyder på en mulig involvering af dette enzym i biotransformationen af leniolisib i ekstrahepatisk væv. Intestinal sekretion af BCRP og ekstrahepatisk CYP1A1 kan ikke udelukkes som udskillelsesveje.

Elimination

Massebalancen for en oral dosis på 70 mg ^{14}C -leniolisib var 92,5 % (standardafvigelse: 2,3 %) 168 timer efter dosering (om morgenen på dag 8).

^{14}C -leniolisib blev overvejende udskilt via fæces (67,0 %), mens udskillelsen via urin var ca. 25,5 %. Ca. 70 % af ^{14}C -leniolisib blev genfundet inden for 48 timer. Ved dosering to gange dagligt med ca. 12 timers mellemrum akkumuleres leniolisib ca. 1,4 gange ved opnåelse af steady state (interval på 1,0 til 2,2), hvilket stemmer overens med en effektiv halveringstid ($t_{1/2}$) på ca. 7 timer.

Linearitet/non-linearitet

Dosisproportionalitetsanalyse af systemisk lægemiddeleksponering (AUC og maksimal plasmakoncentration [$C_{\max}$]) indikerer, at leniolisibs farmakokinetik er lineær med hensyn til både dosis (20 til 140 mg to gange dagligt og enkelt doser på 10 til 400 mg/dag) og tid.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Leniolisibs *ex vivo*-farmakodynamik (andel pAkt-positive B-celler) blev vurderet intra-individuelt ved 10, 30 og 70 mg to gange dagligt i 4 uger ved hvert dosisniveau hos patienter med APDS. Inden for

det undersøgte dosisområde var højere plasmakoncentrationer af leniolisib generelt forbundet med højere reduktion af pAkt-positive B-celler, og højere doser var forbundet med en lidt højere maksimal reduktion samt en mere vedvarende reduktion. Behandling med leniolisib 70 mg to gange dagligt ved steady state skønnes at give en tidsgennemsnitlig reduktion af pAkt-positive B-celler på ca. 80 %.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitet efter gentagne doser

Virkningerne observeret i toksicitetsstudierne med gentagen dosering fandtes primært i det hæmolympopoietiske system relateret til leniolisibs immunmodulerende egenskaber og mave-tarm-kanalen hos mus, rotter og aber. Leniolisib forårsagede udtømming/nedsat aktivitet i lymfoide væv og hæmmede det T-celleafhængige antistofrespons (TDAR) hos rotter. Som følge af immunsuppression blev der observeret en stigning i opportunistiske hudinfektioner (hos rotter) og gastrointestinal toksicitet (dvs. inflammation/infektioner hos mus og aber), hvilket førte til alvorlig diarré og opkastning (kun aber). Ved NOAEL-værdierne for rotter og aber i de kroniske toksicitetsstudier svarede den kombinerede plasmaeksposering for hanner og hunner ($AUC_{0-24h,u}$) til den humane eksponering ved den terapeutiske dosis.

Genotoksicitet og karcinogenicitet

Leniolisib udviste ikke mutagen, klastogen eller aneugent potentiale i genotoksicitetsstudierne. Der blev ikke fundet tegn på karcinogen potentiale (f.eks. hyperplasi/neoplasi) i toksicitetsstudier med gentagne doser. Der er ikke udført langvarige dyreforsøg for at evaluere leniolisibs karcinogene potentiale.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

I det 26 uger lange rottestudie korrelerede en lavere vægt af prostata med en nedsat sekretion, som kunne ses mikroskopisk. I dette studie og i det 10 uger lange studie med unge rotter blev lavere vægt af testikler og bitestikler og lavere antal sædceller forbundet med fald i germinalepitel og runde spermatider og tab af spermatocytter. Disse histologiske fund opstod ved henholdsvis 90 og ≥ 40 mg/kg/dag (svarende til 2,4 og 1,5 gange den maksimalt anbefalede dosis til mennesker baseret på AUC). Der blev ikke observeret nogen virkninger på hanners eller hunners fertilitet eller reproduktionssevne hos rotter op til 90 mg/kg/dag (svarende til 2,4 til 3,8 gange den maksimalt anbefalede dosis til mennesker baseret på AUC).

Embryonale og føtale udviklingsstudier med rotter og kaniner påviste mikroftalmi samt reduceret størrelse af øjenhulen (rotter og kaniner) og anoftalmi (kun rotter) ved de højeste dosisniveauer (henholdsvis 120 og 100 mg/kg/dag). Hos kaniner blev der også rapporteret om aglossi fra 30 mg/kg/dag. NOAEL'erne for embryo-føtal udvikling var 30 mg/kg/dag hos rotter og 10 mg/kg/dag hos kaniner, svarende til henholdsvis ca. 1,7 og 0,1 gange den maksimalt anbefalede dosis til mennesker baseret på AUC. Baseret på de indsendte data kan det derfor konkluderes, at leniolisib er teratogen hos rotter og kaniner, og at det kan udgøre en potentiel klinisk risiko.

I studiet af præ- og postnatal udviklingstoksicitet hos rotter blev der set bivirkninger hos afkommet i perioden før fravænning, manifesteret som nedsat overlevelse af ungerne og vedvarende lavere vægt af ungerne under fravænning, ved doser på 90 mg/kg/dag til moderen. Leniolisib blev påvist i alle prøver fra laktationsstudiet, hvor leniolisib-koncentrationerne steg dosisafhængigt, hvilket resulterede i en koncentration, der var ca. 2-3 gange højere end plasmakoncentrationen hos moderen ved 10-30 mg/kg/dag.

I det 10 uger lange studie med unge rotter, der blev igangsat med 7 dage gamle dyr, blev der rapporteret en stigning i dødeligheden i perioden før fravænning ved 90 mg/kg/dag (AUC-niveauer målt efter den første dosis var 9,5 gange højere end ved den maksimalt anbefalede dosis til mennesker).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Hydroxypropylmethylcellulose (E464)
Natriumstivelseglycolat (type A)
Magnesiumstearat (E572)
Kolloid vandfri silica (E551)

Filmovertræk til tabletter

Hydroxypropylmethylcellulose (E464)
Titandioxid (E171)
Jernoxidmonohydrat, gult (E172)
Jernoxid, rødt (E172)
Talkum (E553b)
Polyethylenglycol (E1521)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Beholdere af højdensitetspolyethylen med induktionsforsegling af aluminium og børnesikret skrueåbning af polypropylen.

Hver pakning indeholder 1 beholder med 60 tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2034/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE
 FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
 GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2)

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- Når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR

Dette er en godkendelse under særlige vilkår, og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Ikke-interventionssikkerhedsstudie efter godkendelse: Med henblik på yderligere at karakterisere den langsigtede sikkerhed og virkning af leniolisib til behandling af aktiveret phosphoinositid 3-kinase delta-syndrom (APDS) hos voksne og unge på 12 år og derover og som vejer 45 kg eller derover skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og indsende resultaterne af et ikke-interventionsstudie baseret på et register hos patienter med indsamling af både sikkerheds- og virkningsendepunkter.	Årligt (med årlig revurdering) Endelig CSR efter 10-års opfølgning
For at sikre tilstrækkelig overvågning af leniolisibs sikkerhed og virkning ved behandling af APDS hos voksne og unge på 12 år og derover og som vejer 45 kg eller derover, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen levere årlige opdateringer med alle nye oplysninger om leniolisibs sikkerhed og virkning.	Årligt (med årlig revurdering)

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Joenja 70 mg filmovertrukne tabletter
leniolisib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder leniolisibphosphat svarende til 70 mg leniolisib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmoverttrukket tablet
60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Synkes hele. Tabletterne må ikke deles, knuses eller tygges.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2034/001

13. BATCHNUMMER

Parti

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Joenja 70 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**BEHOLDER ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Joenja 70 mg filmovertrukne tabletter
leniolisib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder leniolisibphosphat svarende til 70 mg leniolisib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmoverttrukket tablet
60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2034/001

13. BATCHNUMMER

Parti

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ikke relevant.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Joenja 70 mg filmovertrukne tabletter leniolisib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Joenja
3. Sådan skal du tage Joenja
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Joenja indeholder det aktive stof leniolisib, som tilhører en gruppe lægemidler kaldet immunstimulerende midler (lægemidler, der øger evnen hos immunsystemet, kroppens naturlige forsvarssystem, til at bekæmpe infektion og sygdom).

Joenja anvendes til behandling af aktiveret phosphoinositid 3-kinase delta-syndrom (APDS) hos voksne og unge fra 12 år og med en vægt på 45 kg eller derover. Hos personer med APDS fungerer immunsystemet ikke helt, som det skal, så de er ikke i stand til at bekæmpe infektioner.

Det aktive stof i Joenja, leniolisib, blokerer aktiveringen af et protein kaldet phosphoinositid 3-kinase delta (PI3Kδ), der er involveret i reguleringen af immunsystemet. Hos personer med APDS er der for stor aktivitet af PI3Kδ. Ved at blokere for den overskydende aktivitet af PI3Kδ hjælper leniolisib med at normalisere immunsystemet og kan derved muligvis bremse sygdomsprogressionen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Joenja

Tag ikke Joenja

- hvis du er allergisk over for leniolisib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Joenja (angivet i punkt 6 "Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger")

Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl det straks til lægen, hvis du bliver syg, mens du tager Joenja.

Alvorlige og undertiden dødelige infektioner, alvorlige hudreaktioner (udslæt, kløe, afskalning af huden), vejrtrækningsbesvær, alvorlig diarré eller colitis (tarmbetændelse) og leverproblemer er forekommet hos patienter, der fik andre PI3Kδ-hæmmere til behandling af andre sygdomme end APDS. Disse alvorlige hændelser blev ikke rapporteret i de kliniske studier med Joenja.

Børn og unge

Giv ikke Joenja til børn under 12 år eller med en vægt under 45 kg, da det ikke er blevet undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Joenja

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager nogen af følgende lægemidler, da de ikke må tages sammen med Joenja:

Følgende lægemidler kan øge risikoen for bivirkninger med Joenja ved at øge niveauet af Joenja i blodet:

- cobicistat, elvitegravir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir – bruges til behandling af infektion med humant immundefektvirus (hiv)
- curcumin – et naturlægemiddel til behandling af inflammation
- cyclosporin – bruges til behandling af organafstødning efter transplantation
- danoprevir, ombitasvir, paritaprevir – bruges til behandling af hepatitis C (HCV)
- itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol – bruges til behandling af svampeinfektioner
- telithromycin, troleandomycin – bruges til behandling af bakterieinfektioner

Følgende lægemidler kan nedsætte virkningen af Joenja ved at reducere mængden af Joenja i blodet:

- syreneutraliserende middel (aluminium-, magnesium- og calciumbaserede syreneutraliserende midler, natriumbicarbonat) – mod halsbrand eller fordøjelsesbesvær på grund af for meget mavesyre (se pkt. 3, “Sådan skal du tage Joenja”)
- avasimib – bruges til behandling af aflejring af kolesterol i arterierne
- bosentan – bruges til behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH)
- carbamazepin, phenobarbital, phenytoin – bruges til behandling af epilepsi
- efavirenz, etravirin – bruges til behandling af infektion med humant immundefektvirus (hiv)
- mitotan – kræftbehandling
- modafinil – til behandling af udtalt træthed i dagtimerne (narkolepsi)
- nafcillin, rifabutin, rifampicin – til bakterieinfektioner
- Prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*) – en naturmedicin mod depression og søvnproblemer

Joenja kan øge risikoen for bivirkninger af følgende lægemidler ved at øge mængden af disse lægemidler i blodet:

- adefovir – bruges til behandling af hepatitis B (HBV)
- baricitinib – bruges til behandling af reumatoid arthritis
- benzylpenicillin (penicillin G), cefaclor, ceftizoxim, ciprofloxacin – mod bakterieinfektioner
- bumetanid, furosemid – bruges til fjernelse af salt (natrium) og vand fra kroppen
- famotidin – bruges til forebyggelse og behandling af halsbrand eller fordøjelsesbesvær som følge af for meget mavesyre
- irinotecan – til behandling af kræft i tyktarm eller endetarm
- letermovir – til forebyggelse af infektion med cytomegalovirus (CMV)
- methotrexat – kræftbehandling

- oseltamivircarboxylat – bruges til behandling mod influenzavirus
- rosuvastatin, pitavastatin – til sænkning af kolesteroltallet
- tenofovir – bruges til behandling af HBV og hiv

Er du i tvivl om, hvorvidt ovenstående gælder for dig, så spørg lægen.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Lægen vil udføre en test for at finde ud af, om du er gravid, inden behandling med Joenja påbegyndes.

Graviditet

Joenja bør ikke bruges under graviditet. Dyreforsøg tyder på, at dette lægemiddel kan skade dit ufødte barn. Der er ingen information om sikkerheden af dette lægemiddel for gravide kvinder.

Joenja anbefales ikke til kvinder, der kan blive gravide, medmindre de bruger meget sikre præventionsmetoder under behandlingen og i mindst 1 uge efter den sidste dosis Joenja. Spørg lægen om egnede præventionsformer.

Hvis du har mistanke om, at du er gravid, efter du er begyndt på behandlingen med Joenja, skal du straks fortælle det til lægen.

Amning

Du må ikke amme, mens du tager Joenja. Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du fortælle det til lægen, før du tager dette lægemiddel. Det skyldes, at man ikke ved, om Joenja kan gå over i modermælken, eller om det vil påvirke dit barn.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data vedrørende virkningen af leniolisib på fertiliteten hos mennesker. Dyreforsøg tyder på en mulig risiko for, at Joenja påvirker frugtbarheden hos mænd. Fortæl det altid til lægen, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Joenja indeholder lactosemonohydrat

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Joenja indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Joenja

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Den anbefalede dosis er

Én 70 mg tablet to gange dagligt med ca. 12 timers mellemrum til voksne og unge patienter fra 12 år og opefter, som vejer mere end 45 kg.

Hvis du kaster op inden for 1 time efter at have taget tabletten, skal du tage en ny tablet med det samme. Hvis du kaster op mere end 1 time efter at have taget tabletten, skal du vente og tage den næste dosis på dit sædvanlige planlagte tidspunkt.

Joenja er beregnet til oral anvendelse. Dette lægemiddel kan tages sammen med eller uden måltider. Tabletterne skal sluges hele. Tabletterne må ikke deles, knuses eller tygges.

Tag syreneutraliserende midler 2 timer før eller 2 timer efter indtagelse af Joenja. Joenja kan påvirke eller blive påvirket af andre lægemidler (se punkt 2, "Brug af andre lægemidler sammen med Joenja").

Hvis du har taget for meget Joenja

Kontakt straks lægen eller den nærmeste skadestue for at få råd, hvis det sker. Tag tabletbeholderen og denne indlægsseddel med dig, så du let kan beskrive, hvad du har taget.

Hvis du har glemt at tage Joenja

Hvis du har glemt at tage Joenja på dit sædvanlige tidspunkt, skal du tage tabletten så snart du husker det. Du må ikke tage en tablet, hvis du glemmer en dosis i mere end 6 timer. Vent, og tag den næste dosis på dit sædvanlige planlagte tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Joenja

Hold ikke op med at tage dette lægemiddel, medmindre lægen beder dig om det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger kan forekomme med følgende hyppigheder:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- hovedpine
- opkastning
- hårtab
- vægtstigning
- fald i niveauet af neutrofiler, en type hvide blodlegemer

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- dyspepsi (fordøjelsesbesvær)
- udslæt
- atopisk dermatitis (kløende, rød og tør hud hos personer med tilbøjelighed til at få allergier)
- træthed

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- allergisk reaktion (overfølsomhed), herunder kløe, hudrødme, nældefeber, udslæt, vejrtrækningsbesvær eller synkebesvær

Yderligere bivirkninger hos unge

Bivirkningerne hos unge patienter svarede til dem hos voksne patienter i de kliniske studier med Joenja.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i**

[Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og beholderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Joenja indeholder

- Aktivt stof: leniolisib. Hver fillovertrukket tablet indeholder leniolisibphosphat svarende til 70 mg leniolisib.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), hypromellose (E464), natriumstivelsesglycolat (type A), magnesiumstearat (E572), kolloid vandfri silica (E551), titandioxid (E171), jernoxidmonohydrat, gult (E172), jernoxid, rødt (E172), talkum (E553b), polyethylenglycol (E1521) (se punkt 2, "Joenja indeholder lactosemonohydrat" og "Joenja indeholder natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

Joenja 70 mg fillovertrukne tabletter er gule, ovale, bikonvekse, fillovertrukne tabletter med skrå kant, og præget med "70" på den ene side og "LNB" på den anden side.

Hver pakning indeholder 1 beholder med 60 tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Joenja, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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**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

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under “særlige vilkår”. Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG IV

KONKLUSIONER VEDRØRENDE UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR

Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:

- **Markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder**

Efter at have vurderet ansøgningen er CHMP af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet er positivt for anbefaling af udstedelse af markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.