

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Joehja 70 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει φωσφορική λενιολισίμπη που ισοδυναμεί με 70 mg λενιολισίμπης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 241,16 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Κίτρινο, ωοειδές, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο και λοξοτμημένα άκρα, με εντυπωμένη την ένδειξη «70» στη μία πλευρά και την ένδειξη «LNB» στην άλλη, μήκους περίπου 16 mm, πλάτους 6,3 mm και πάχους 6,0 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Joehja ενδείκνυται για τη θεραπεία του συνδρόμου ενεργοποιημένης φωσφοϊνοσιτιδικής 3-κινάσης δ (APDS) σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω και βάρους 45 kg ή άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στη διαχείριση πρωτοπαθών ανοσοανεπαρκειών.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 70 mg λενιολισίμπης δύο φορές την ημέρα με διαφορά περίπου 12 ωρών. Το Joehja ενδείκνυται σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω και βάρους 45 kg και άνω.

Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται όσο παρατηρείται όφελος ή έως ότου εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Παράλειψη δόσης

Εάν μια δόση παραλειφθεί για περισσότερες από 6 ώρες, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παραλείφθηκε, αλλά να συνεχίσει με τη λήψη της επόμενης δόσης την προγραμματισμένη ώρα.

Εάν προκληθεί έμετος εντός 1 ώρας από τη λήψη της λενιολισίμπης, ο ασθενής θα πρέπει να λάβει ένα άλλο δισκίο λενιολισίμπης το συντομότερο δυνατό. Εάν προκληθεί έμετος πάνω από 1 ώρα μετά τη χορήγηση, ο ασθενής δεν θα πρέπει να πάρει επιπλέον δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λενιολισίμπης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή βάρους κάτω των 45 kg δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Δεν συνιστώνται τροποποιήσεις δόσεων για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η λενιολισίμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία [κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) 15 έως 89 mL/min]. Δεν συνιστώνται τροποποιήσεις δόσεων για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Η λενιολισίμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Η χρήση της λενιολισίμπης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία B ή C κατά Child-Pugh) δεν συνιστάται.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το Joenja μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Μην διαιρείτε, συνθλίβετε ή μασάτε τα δισκία.

Παράγοντες καταστολής των γαστρικών οξέων

Για ασθενείς που κάνουν χρόνια χρήση αντιόξινων τοπικής δράσης, το αντιόξινο θα πρέπει να λαμβάνεται είτε 2 ώρες πριν είτε 2 ώρες μετά τη χορήγηση της λενιολισίμπης (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ανοσοσχετιζόμενα ανεπιθύμητα συμβάντα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλους αναστολείς της φωσφοϊνοσιτιδικής 3-κινάσης δ (PI3Kδ) για τη θεραπεία αιματολογικών ή συμπαγών καρκίνων έχουν εκδηλωθεί σοβαρά, μερικές φορές θανατηφόρα, ανοσοσχετιζόμενα ανεπιθύμητα συμβάντα, όπως σοβαρές λοιμώξεις, σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCAR), πνευμονίτιδα, σοβαρή διάρροια/κολίτιδα και ηπατοτοξικότητα. Αυτά τα σοβαρά συμβάντα δεν έχουν συσχετιστεί με τη χρήση του Joenja σε ασθενείς με APDS. Το Joenja δεν έχει εγκριθεί για τη θεραπεία αιματολογικών ή συμπαγών καρκίνων.

Συνδυασμός με αναστολείς του CYP3A4

Η συγχρηγούμενη θεραπεία με ισχυρό αναστολέα του κυτοχρώματος P450 (CYP)3A4 αύξησε την έκθεση στη λενιολισίμπη. Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση της λενιολισίμπης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν απαιτείται χρήση ισχυρών αναστολέων

του CYP3A4, συνιστάται η διακοπή του Joenja 2 ημέρες πριν από τη χορήγηση του αναστολέα του CYP3A4. Η λήψη του Joenja μπορεί να ξεκινήσει ξανά 7 ημέρες μετά τη διακοπή του αναστολέα του CYP3A4.

Συνδυασμός με επαγωγείς του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη έκθεση στη λενιολισίμπη και συνεπώς μειωμένη αποτελεσματικότητα της λενιολισίμπης. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση της λενιολισίμπης με ισχυρούς και μέτριους επαγωγείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνδυασμός με αναστολείς BCRP

Η ταυτόχρονη χρήση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση στη λενιολισίμπη, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Συνεπώς, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση λενιολισίμπης με ισχυρούς αναστολείς μεταφορέων πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP) (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνδυασμός με υποστρώματα του οργανικού μεταφορέα ανιόντων (OAT)P1B1, του OATP1B3 και της πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP)

Κατά τη συγχορήγησή τους, η λενιολισίμπη αύξησε τη συστηματική έκθεση της ροσουβαστατίνης κατά 2 φορές. Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση της λενιολισίμπης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα αυτών των μεταφορέων (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνδυασμός με υποστρώματα του OAT3

Για υποστρώματα του OAT3 με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. μεθοτρεξάτη), θα πρέπει να παρακολουθείτε τους ασθενείς για ανεπιθύμητες ενέργειες και να εξετάζετε το ενδεχόμενο προσαρμογών της δόσης εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχορήγηση (βλ. παράγραφο 4.5).

Υποστρώματα της UDP-γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράσης (UGT) 1A1

In vitro, η λενιολισίμπη είναι αναστολέας της UGT1A1 και παρόλο που δεν αναμένεται σχετική κλινική αλληλεπίδραση, θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση της λενιολισίμπης με ένα υπόστρωμα της UGT1A1 (βλ. παράγραφο 4.5).

Παράγοντες καταστολής των γαστρικών οξέων

Για ασθενείς που κάνουν χρόνια χρήση αντιόξινων, το αντιόξινο θα πρέπει να λαμβάνεται είτε 2 ώρες πριν είτε 2 ώρες μετά τη χορήγηση του Joenja (βλ. παράγραφο 4.5).

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν εξαιρετικά αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη λήψη του Joenja και για 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.6). Το Joenja δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης. Επαληθεύστε την κατάσταση κύησης σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πριν από την έναρξη της θεραπείας με Joenja.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Περιεκτικότητα σε λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική της λενιολισίμης

Αναστολείς του CYP3A4

Η λενιολισίμη αποβάλλεται κυρίως μέσω οξειδωτικού μεταβολισμού (κυρίως υδροξυλίωση και αποαλκυλίωση) από τα ισοένζυμα του CYP (κυρίως το CYP3A4, 95,4%). Σε μια μελέτη με υγιείς ενήλικες, η συγχορήγηση λενιολισίμης και ιτρακοναζόλης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, είχε ως αποτέλεσμα διπλάσια αύξηση της έκθεσης στη λενιολισίμη. Η ταυτόχρονη χρήση της λενιολισίμης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κομπισιστάτη, ντανοπρεβίρη, ελβιτεγκραβίρη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, λοπιναβίρη, ομπιτασβίρη, παριταπρεβίρη, ποζακοναζόλη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθρομυκίνη, τιπραναβίρη, τρολεανδομυκίνη, βορικοναζόλη) θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Επαγωγείς του CYP3A4

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με τη λενιολισίμη και ισχυρούς και μέτριους επαγωγείς του CYP3A4. Η ταυτόχρονη χρήση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη έκθεση στη λενιολισίμη και συνεπώς μειωμένη αποτελεσματικότητα της λενιολισίμης. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση της λενιολισίμης με ισχυρούς και μέτριους επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. αβασιμίδη, καρβαμαζεπίνη, μιτοτάνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη, υπερίκον το διάτρητον, βοσεντάνη, εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη, μοδαφινίλη, ναφκιλλίνη) (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναστολείς BCRP

Η λενιολισίμη είναι υπόστρωμα των μεταφορέων BCRP. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με λενιολισίμη και ισχυρούς αναστολείς BCRP. Η ταυτόχρονη χρήση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση σε λενιολισίμη, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Συνεπώς, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση λενιολισίμης με ισχυρούς αναστολείς BCRP (π.χ. κουρκουμίνη, κυκλοσπορίνη) (βλ. παράγραφο 4.4).

Παράγοντες καταστολής των γαστρικών οξέων

Η λενιολισίμη εμφανίζει διαλυτότητα εξαρτώμενη από το pH, με χαμηλότερη διαλυτότητα σε υψηλότερες τιμές pH. Τα αντιόξινα τοπικής δράσης (π.χ. αντιόξινα με βάση το μαγνήσιο, το αργίλιο και το ασβέστιο) θα πρέπει να λαμβάνονται είτε 2 ώρες πριν είτε 2 ώρες μετά τη χορήγηση της λενιολισίμης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα η έκθεση των οποίων μεταβάλλεται από τη λενιολισίμη

Υποστρώματα του OATP1B1, του OATP1B3 και της BCRP

Κατά τη συγχορήγηση τους, η λενιολισίμη αύξησε την έκθεση της ροσουβαστατίνης κατά 2 φορές. Αποφεύγετε την ταυτόχρονη χρήση λενιολισίμης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα των OATP1B1, OATP1B3 και BCRP (π.χ. ροσουβαστατίνη, πιταβαστατίνη, λετερμοβίρη).

Υποσπρώματα του OAT3

Η λενιολισίμπη είναι ένας αναστολέας του OAT3 και μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση σε υποσπρώματα του OAT3 (π.χ. αδεφοβίρη, μπαρικιτινίμπη, βουμετανίδη, κεφακλόρη, κεφτιζοξίμη, σιπροφλοξασίνη, φαμοτιδίνη, φουροσεμίδα, μεθοτρεξάτη, καρβοξυλική οσελταμιβίρη, βενζυλοπενικιλίνη [πενικιλίνη G], τενοφοβίρη). Κατά τη συγχορήγησή τους, η λενιολισίμπη αύξησε την έκθεση της φουροσεμίδης κατά 1,4 φορές. Αποφεύγετε την ταυτόχρονη χρήση λενιολισίμπης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποσπρώματα του OAT3 με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. μεθοτρεξάτη).

Υποσπρώματα της UDP-γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράσης (UGT) 1A1

In vitro, η λενιολισίμπη είναι αναστολέας της UGT1A1 και παρόλο που δεν αναμένεται σχετική κλινική αλληλεπίδραση, θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση της λενιολισίμπης με υπόσπρωμα της UGT1A1 (π.χ. ιρινοτεκάνη).

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Η χορήγηση λενιολισίμπης με μονοδοσικό από στόματος αντισυλληπτικό που περιέχει αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη αύξησε την έκθεση στην αιθινυλοιστραδιόλη κατά περίπου 30% χωρίς καμία επίδραση για την έκθεση στη λεβονοργεστρέλη. Η αύξηση της έκθεσης στην αιθινυλοιστραδιόλη δεν είναι πιθανό να μειώσει την αποτελεσματικότητα ενός συνδυασμένου από στόματος αντισυλληπτικού που περιέχει αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/γυναικεία αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν εξαιρετικά αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Joenja και για 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση. Η λενιολισίμπη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο με βάση τα ευρήματα από μελέτες σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Επαληθεύστε την κατάσταση κύησης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πριν από την έναρξη της θεραπείας με Joenja.

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της λενιολισίμπης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Joenja δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η λενιολισίμπη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της λενιολισίμπης στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για τα θηλάζοντα νεογνά/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Joenja.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον άνθρωπο σχετικά με την επίδραση της λενιολισίμπης στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η λενιολισίμπη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λενιολισίμπη ήταν κεφαλαλγία (32%), έμετος (16%), αύξηση σωματικού βάρους (13%) και αλωπεκία (11%). Με βάση τα εργαστηριακά δεδομένα από τις κλινικές μελέτες, το 33% των ασθενών παρουσίασε μείωση του αριθμού των ουδετερόφιλων.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια της λενιολισίμπης αξιολογήθηκε σε 38 έφηβους και ενήλικους ασθενείς με APDS που συμμετείχαν στο ελεγχόμενο με εικονικό φάρμακο τμήμα της Μελέτης 2201 και σε μια μελέτη για την ασφάλεια ανοικτής επισημάνσης. Τριάντα επτά από τους 38 ασθενείς έλαβαν από στόματος λενιολισίμπη 70 mg δύο φορές την ημέρα για τουλάχιστον 60 εβδομάδες και το 84% εκτέθηκε για 108 εβδομάδες ή περισσότερο. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με λενιολισίμπη ήταν περίπου 4 χρόνια και 10 ασθενείς είχαν έκθεση στη λενιολισίμπη πάνω από 5 χρόνια.

Ο παρακάτω κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στην εμπειρία από τις κλινικές δοκιμές και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 1 παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Η συχνότητα κατηγοριοποιείται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) και σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας.

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία*	Μη γνωστής συχνότητας
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνή
Γαστρεντερικές διαταραχές	Έμετος	Πολύ συχνή
	Δυσπεψία	Συχνή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία	Πολύ συχνή
	Ατοπική δερματίτιδα**	Συχνή
	Εξάνθημα	Συχνή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Κόπωση	Συχνή
Διερευνήσεις	Αυξημένο σωματικό βάρος	Πολύ συχνή
	Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων	Πολύ συχνή

*Υπερευαισθησία: συμπεριλαμβανομένων φαγούρας, κοκκίνισματος στο δέρμα, κνίδωσης, εξανθήματος, δυσκολίας στην αναπνοή ή στην κατάποση (από τη χρήση του Joenja μετά την κυκλοφορία του στην αγορά)

**Ατοπική δερματίτιδα: συμπεριλαμβανομένων της ατοπικής δερματίτιδας και του εκζέματος

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων

Επτά (33%) ασθενείς που έλαβαν λενιολισίμπη ανέπτυξαν παροδικό απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) μεταξύ 500 και 1.500 κυττάρων/μL. Κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε ANC < 500 κύτταρα/μL και δεν υπήρξαν αναφορές λοίμωξης που να συσχετίζεται με ουδετεροπενία. Αναφέρθηκε μία

περίπτωση μείωσης του αριθμού των ουδετερόφιλων Βαθμού 3 που θεωρήθηκε ότι σχετίζεται με τη λενιολισίμπη.

Υπερευαισθησία

Έχουν διαπιστωθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια της χρήσης του Joenja μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεκατρείς ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λενιολισίμπη στις κλινικές δοκιμές. Η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια με των ενηλίκων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να τεθεί υπό παρακολούθηση για ενδείξεις τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.8). Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με λενιολισίμπη συνίσταται σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων καθώς και της παρατήρησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγερτικά, άλλα ανοσοδιεγερτικά, κωδικός ATC: L03AX22

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η λενιολισίμπη αναστέλλει εκλεκτικά την PI3Kδ αποκλείοντας την ενεργό θέση πρόσδεσης της PI3Kδ. Παραλλαγές κέρδους λειτουργίας στο γονίδιο που κωδικοποιεί την καταλυτική υπομονάδα p110δ (με αποτέλεσμα APDS1) ή παραλλαγές απώλειας λειτουργίας στη ρυθμιστική υπομονάδα p85α (με αποτέλεσμα APDS2) οδηγούν σε υπερδραστήρια σηματοδότηση της PI3Kδ και ακολούθως σε αυξημένη παραγωγή τριφωσφορικής φωσφατιδυλοϊνositόλης 3,4,5 και κατάντη φωσφορυλιωμένης πρωτεϊνικής κινάσης B (pAkt). Μέσω της αναστολής της PI3Kδ και κατά συνέπεια μείωσης της παραγωγής της PIP3, μειώνεται η υπερδραστηριότητα του κατάντη μονοπατιού σηματοδότησης της Akt/του στόχου της ραπαμκίνης των θηλαστικών (mTOR), ομαλοποιούνται οι επακόλουθες ελλείψεις και η απορρύθμιση των πληθυσμών B και T κυττάρων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της λενιολισίμπης αξιολογήθηκε στη Μελέτη 2201, μια τυχαιοποιημένη, τυφλοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 2/3 διάρκειας 12 εβδομάδων σε 31 ασθενείς με επιβεβαιωμένη παθολογία παραλλαγή που συσχετίζεται με APDS είτε στο *PIK3CD* είτε στο *PIK3R1*. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν θεραπεία είτε με λενιολισίμπη 70 mg είτε με εικονικό φάρμακο δύο φορές την ημέρα. Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών κατά την έναρξη παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 Δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά νόσου κατά την έναρξη (Μελέτη 2201)

Δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά νόσου κατά την έναρξη	Λενιολισίμπη 70 mg (N=21)	Εικονικό φάρμακο (N=10)
Δημογραφικά στοιχεία		
Μέση ηλικία¹ (έτη) (SD)	22,2 (10,00)	26,7 (13,43)
Ηλικιακές κατηγορίες		
< 18, n (%)	8 (38)	4 (40)
(Ελάχ., Μέγ.)	(12, 17)	(15, 17)
≥ 18, n (%)	13 (62)	6 (60)
(Ελάχ., Μέγ.)	(18, 54)	(18, 48)
Φύλο, n (%)		
Άρρεν	11 (52)	4 (40)
Θήλυ	10 (48)	6 (60)
Φυλή, n (%)		
Ασιατική	1 (5)	1 (10)
Μαύρη	1 (5)	1 (10)
Λευκή	18 (86)	7 (70)
Άλλη	1 (5)	1 (10)
Εθνοτική ομάδα, n (%)		
Λατινοαμερικάνικη	0	1 (10)
Μη λατινοαμερικάνικη	14 (67)	7 (70)
Δεν αναφέρθηκε	7 (33)	2 (20)
Χαρακτηριστικά νόσου		
APDS 1 (παραλλαγή <i>PIK3CD</i>), n (%)	16 (76)	9 (90)
APDS 2 (παραλλαγή <i>PIK3R1</i>), n (%)	5 (24)	1 (10)
Συγχορήγηση γλυκοκορτικοειδών, n (%)	12 (57)	6 (60)
Συγχορήγηση ανοσοφαιρίνης G (IgG), n (%)	14 (67)	7 (70)
Προηγούμενη χρήση ραπαμυκίνης/σιρόλιμους, n (%)	4 (19)	3 (30)

SD – τυπική απόκλιση

¹Ηλικία του ασθενούς από την Ημέρα -4 της μελέτης έως τη χορήγηση της αρχικής δόσης

Οι ασθενείς είχαν λεμφαδενική ή/και εξωλεμφαδενική λεμφοϋπερπλασία, όπως μετρήθηκε με βάση τον δείκτη λεμφαδενικής βλάβης που επιλέχθηκε με τη μεθοδολογία Cheson κατόπιν αξιολόγησης της απεικόνισης CT ή MRI και κλινικά ευρήματα και εκδηλώσεις συμβατά με APDS (π.χ. ιστορικό επαναλαμβανόμενων ωτορινοπνευμονικών λοιμώξεων, δυσλειτουργία οργάνων). Οι αναστολείς του mTOR και οι αναστολείς της PI3Kδ (εκλεκτικοί ή μη εκλεκτικοί) απαγορεύτηκαν εντός 6 εβδομάδων από την έναρξη και καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Επιπλέον, ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με προηγούμενους ή συγχορηγούμενους παράγοντες εξάντλησης των B κυττάρων (π.χ. ριτουξιμάμπη) εντός 6 μηνών από την έναρξη αποκλείστηκαν από τη μελέτη, εκτός εάν ο απόλυτος αριθμός των B λεμφοκυττάρων στο αίμα ήταν φυσιολογικός. Οι παράγοντες εξάντλησης των B κυττάρων απαγορεύτηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία για την αποτελεσματικότητα ήταν η βελτίωση στη λεμφοϋπερπλασία όπως μετρήθηκε βάσει της μεταβολής από την έναρξη στη λεμφαδενοπάθεια που μετρήθηκε με το μετασχηματισμένο κατά δεκαδικό λογάριθμο (log10) άθροισμα γινομένου των διαμέτρων (SPD) των κυρίαρχων βλαβών και η ομαλοποίηση του ανοσοφαινοτύπου όπως μετρήθηκε με βάση το ποσοστό των παΐνε κυττάρων B επί των συνολικών B κυττάρων. Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει τα αποτελέσματα για τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία.

Πίνακας 3 Πρωτογενής ανάλυση της μεταβολής από την έναρξη κατά την Εβδομάδα 12 (Ημέρα 85)

	Λενιολισίμπη (N=21)	Εικονικό φάρμακο (N=10)
Μετασχηματισμένο κατά δεκαδικό λογάριθμο (log10) SPD των κυρίαρχων βλαβών (εξαιρουμένων των ασθενών με 0 βλάβες κατά την έναρξη)^α		
n ^β	18	8
Μέση τιμή κατά την έναρξη (SD)	3,03 (0,42)	3,05 (0,39)
Μεταβολή από την έναρξη, μέση τιμή LS (SE)	-0,30 (0,04)	-0,06 (0,06)
Διαφορά έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)		-0,24 (-0,37, -0,11)
Τιμή p		0,0012
Ποσοστό παΐνε Β κυττάρων επί των συνολικών Β κυττάρων (ασθενείς με ποσοστό < 48% παΐνε Β κυττάρων κατά την έναρξη)^γ		
n ^δ	8	5
Μέση τιμή κατά την έναρξη ^ε (SD)	27,16 (13,16)	30,51 (7,97)
Μεταβολή από την έναρξη, μέση τιμή LS (SE)	34,76 (3,08)	-5,37 (3,95)
Διαφορά έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)		40,13 (28,51, 51,75)
Τιμή p		<0,0001

CI=διάστημα εμπιστοσύνης, SD=τυπική απόκλιση, SE=τυπικό σφάλμα, SPD=άθροισμα γινομένου των διαμέτρων, μέσος LS=μέσος όρος ελαχίστων τετραγώνων

Σημείωση: Η μέση μεταβολή του LS από την έναρξη, η διαφορά στη μέση μεταβολή του LS από την έναρξη μεταξύ της λενιολισίμπης και του εικονικού φαρμάκου, και η τιμή p του λήφθηκαν με ένα μοντέλο Ανάλυσης Συνδιακύμανσης με τη θεραπεία ως σταθερό αποτέλεσμα και το μετασχηματισμένο κατά δεκαδικό λογάριθμο (log10) SPD έναρξης ως συμμεταβλητές. Η χρήση τόσο γλυκοκορτικοειδών όσο και ενδοφλέβιας Ig κατά την έναρξη συμπεριλήφθηκε στις κατηγορίες (ναι/όχι) συμμεταβλητές.

^αΗ μεταβολή στο μέγεθος της κυρίαρχης βλάβης μετρήθηκε χρησιμοποιώντας το μετασχηματισμένο κατά δεκαδικό λογάριθμο (log10) SPD των μεγαλύτερων λεμφαδένων (6 το μέγιστο) που προσδιορίστηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια Cheson βάσει της απεικόνισης CT/MRI.

^βΗ ανάλυση απέκλεισε 2 ασθενείς από κάθε ομάδα θεραπείας λόγω αποκλίσεων από το πρωτόκολλο και 1 ασθενή που λάμβανε λενιολισίμπη και εμφάνισε πλήρη υποχώρηση της κυρίαρχης βλάβης που εντοπίστηκε κατά την έναρξη.

^γΣτην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν μόνο ασθενείς με μειωμένο ποσοστό παΐνε Β κυττάρων κατά την έναρξη (ορίζεται ως ποσοστό κάτω του 48% που είναι η χαμηλότερη τιμή σε όλες τις ηλικίες στη βιβλιογραφία).

^δΗ ανάλυση απέκλεισε 2 ασθενείς από κάθε ομάδα θεραπείας λόγω αποκλίσεων από το πρωτόκολλο, 5 ασθενείς που λάμβαναν λενιολισίμπη και 3 ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και είχαν ποσοστό παΐνε Β κυττάρων πάνω από ή ίσο με 48% κατά την έναρξη, 5 ασθενείς που λάμβαναν λενιολισίμπη χωρίς μέτρηση την Ημέρα 85 και 1 ασθενή που λάμβανε λενιολισίμπη χωρίς μέτρηση κατά την έναρξη.

^εΩς τιμή κατά την έναρξη ορίζεται ο αριθμητικός μέσος όρος των τιμών έναρξης και Ημέρας 1, όταν και οι δύο ήταν διαθέσιμες. Εάν έλειπε κάποια τιμή, χρησιμοποιούταν η υπάρχουσα τιμή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη λενιολισίμπη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην APDS (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Εξαιρετικές περιστάσεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της λενιολισίμπης έχει μελετηθεί σε υγιή άτομα και σε ενήλικους και έφηβους ασθενείς με APDS. Οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου σε σταθερή κατάσταση αναμένεται να επιτευχθούν μετά από περίπου 2 έως 3 ημέρες θεραπείας με λενιολισίμπη. Η φαρμακοκινητική της λενιολισίμπης είναι παρόμοια μεταξύ υγιών συμμετεχόντων και ασθενών με APDS.

Απορρόφηση

Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, αύξουσα μελέτη εφάπαξ και πολλαπλών δόσεων σε υγιείς συμμετέχοντες, η λενιολισίμπη απορροφήθηκε γρήγορα σε κατάσταση νηστείας, με διάμεσο χρόνο έως την επίτευξη μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα (t_{max}) περίπου 1 ώρα μετά τη δόση. Ο t_{max} εμφανίστηκε ανεξάρτητα από τη δόση και δεν μεταβλήθηκε μετά από πολλές από στόματος δόσεις.

Επίδραση τροφής

Η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 70 mg λενιολισίμπης με ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά καθυστέρησε τον ρυθμό απορρόφησης (T_{max}) κατά 3 ώρες [0,64 ώρες (νηστεία) έως 3,51 ώρες (με σίτιση)] και μείωσε τη C_{max} κατά μέσο όρο κατά 41%, αλλά όχι τον βαθμό της απορρόφησης [περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC)]. Η επίδραση της τροφής στην απορρόφηση της λενιολισίμπης δεν αναμένεται να είναι κλινικά συναφής (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Η συστηματική αποσύνθεση της συγκέντρωσης της λενιολισίμπης στο πλάσμα με την πάροδο του χρόνου είναι δι-εκθετική, υποδηλώνοντας καθυστέρηση της κατανομής προς τους περιφερειακούς ιστούς. Η φαινόμενη τελική αποβολή $t_{1/2}$ είναι περίπου 10 ώρες (εκτίμηση από την έκπλυση του φαρμάκου σε σταθερή κατάσταση). Ο διάμεσος όγκος κατανομής για λήψη από στόματος κατά τη διάρκεια της τελικής φάσης κυμαινόταν από 33 L έως 57 L, υποδεικνύοντας ότι η λενιολισίμπη έχει μέτριο έως χαμηλό όγκο κατανομής. Στους ανθρώπους, η αναλογία αίματος/πλάσμα *in vitro* είναι 0,643.

Βιομετασχηματισμός

Η λενιολισίμπη μεταβολίστηκε κατά 60% από το ήπαρ, με το CYP3A4 ως το πιο κυρίαρχο ένζυμο (95,4%) που εμπλέκεται στον πρωτογενή οξειδωτικό μεταβολισμό της λενιολισίμπης, με ελάχιστη συμβολή από άλλα ένζυμα (3,5% CYP3A5, 0,7% CYP1A2 και 0,4% CYP2D6). Η ισχυρή δράση του ανασυνδυασμένου CYP1A1 υποδηλώνει πιθανή εμπλοκή αυτού του ενζύμου στον βιομετασχηματισμό της λενιολισίμπης στους εξωηπατικούς ιστούς. Η εντερική έκκριση από την BCRP και το εξωηπατικό CYP1A1 δεν μπορεί να αποκλειστεί ως οδός απέκκρισης.

Αποβολή

Το ισοζύγιο μάζας μιας από στόματος δόσης 70 mg ^{14}C -λενιολισίμπης ήταν 92,5% (τυπική απόκλιση: 2,3%) 168 ώρες μετά τη δόση (πρωί της Ημέρας 8).

Η ^{14}C -λενιολισίμπη απεκκρίθηκε κυρίως μέσω των κοπράνων (67,0%), ενώ η απέκκριση μέσω των ούρων ήταν περίπου 25,5%. Περίπου το 70% της ^{14}C -λενιολισίμπης ανακτήθηκε εντός 48 ωρών. Κατά τη διάρκεια χορήγησης δύο φορές την ημέρα με διαφορά περίπου 12 ωρών, η λενιολισίμπη συσσωρεύεται περίπου 1,4 φορές για την επίτευξη σταθερής κατάστασης (εύρος από 1,0 έως 2,2), σύμφωνα με έναν αποτελεσματικό χρόνο ημιζωής ($t_{1/2}$) περίπου 7 ωρών.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η ανάλυση αναλογικότητας δόσης της συστηματικής έκθεσης στο φάρμακο [AUC και μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max})] δείχνει ότι η φαρμακοκινητική της λενιολισίμπης είναι γραμμική σε σχέση και με τις δύο δόσεις (χορήγηση 20 έως 140 mg δύο φορές την ημέρα και εφάπαξ δόσεις 10 έως 400 mg/ημέρα) και τον χρόνο.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Η *ex vivo* φαρμακοδυναμική της λενιολισίμπης (αναλογία θετικών για pAkt B κυττάρων) αξιολογήθηκε στο ίδιο άτομο στα 10, 30 και 70 mg δύο φορές την ημέρα για 4 εβδομάδες σε κάθε επίπεδο δόσης για τους ασθενείς με APDS. Εντός του εύρους δόσεων που εξετάστηκε, οι υψηλότερες συγκεντρώσεις της λενιολισίμπης στο πλάσμα γενικά συσχετίστηκαν με υψηλότερη μείωση των θετικών για pAkt B κυττάρων και υψηλότερες δόσεις συσχετίστηκαν με ελαφρώς υψηλότερη μείωση αιχμής, καθώς και με πιο παρατεταμένη μείωση. Η θεραπεία με λενιολισίμπη 70 mg δύο φορές την ημέρα σε σταθερή κατάσταση εκτιμάται ότι προκαλεί χρονικά μεσοτιμημένη μείωση των θετικών για pAkt B κυττάρων κατά περίπου 80%.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης

Οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης εντοπίστηκαν κυρίως στο αιμολεμφοποιητικό σύστημα και σχετίζονται με τις ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες της λενιολισίμπης και τη γαστρεντερική οδό σε μύες, επίμυες και πιθήκους. Η λενιολισίμπη προκάλεσε εξάντληση/μειωμένη δράση στους λεμφικούς ιστούς και ανέστειλε την εξαρτώμενη από τα T κύτταρα απόκριση των αντισωμάτων (TDAR) σε επίμυες. Ως αποτέλεσμα της ανοσοκαταστολής, παρατηρήθηκε αύξηση των ευκαιριακών δερματικών λοιμώξεων (σε επίμυες) και της γαστρεντερικής τοξικότητας (δηλαδή, φλεγμονή/λοιμώξεις σε μύες και πιθήκους), η οποία οδήγησε σε διάρροια και έμετο σοβαρής μορφής (μόνο για πιθήκους). Στα NOEL επίμυων και πιθήκων στις μελέτες χρόνιας τοξικότητας, η συνδυασμένη έκθεση στο πλάσμα αρσενικού/θηλυκού ($AUC_{0-24h,u}$) ήταν παρόμοια με την ανθρώπινη έκθεση στη θεραπευτική δόση.

Γονιδιατοξικότητα και καρκινογένεση

Η λενιολισίμπη δεν έδειξε μεταλλαξιογόνο, κλαστογονικό ή ανευγονικό δυναμικό στις μελέτες γονιδιατοξικότητας. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων δεν βρέθηκαν σημεία καρκινογόνου δράσης (π.χ. υπερπλασία/νεοπλασία). Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση του καρκινογόνου δυναμικού της λενιολισίμπης.

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Στη μελέτη 26 εβδομάδων σε επίμυες, τα χαμηλότερα βάρη προστάτη συσχετίστηκαν με μειωμένη έκκριση που παρατηρήθηκε υπό μικροσκόπιο. Σε αυτή τη μελέτη και τη μελέτη νεαρών επίμυων 10 εβδομάδων, το χαμηλότερο βάρος των όρχεων και της επιδιδυμίδας και ο χαμηλότερος αριθμός σπερματοζωαρίων συνδέθηκαν με μειώσεις του βλαστικού επιθηλίου και των στρογγυλών σπερματιδίων, καθώς και με απώλεια σπερματοκυττάρων. Αυτά τα ιστολογικά ευρήματα σημειώθηκαν με δόση 90 και ≥ 40 mg/kg/ημέρα αντιστοίχως (που αντιστοιχούν σε 2,4 και 1,5 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο με βάση την AUC). Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών ή των θηλυκών ή στην αναπαραγωγική απόδοση σε επίμυες με δόση έως και 90 mg/kg/ημέρα (που αντιστοιχεί σε 2,4 έως 3,8 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο με βάση την AUC).

Μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε επίμυες και κόνικλους κατέδειξαν μικροφθalmία καθώς και μειωμένο μέγεθος κόγχου (επίμυες και κόνικλοι) και ανοφθαλμία (μόνο επίμυες) στα υψηλότερα επίπεδα δόσης (120 και 100 mg/kg/ημέρα αντιστοίχως). Σε κόνικλους, αναφέρθηκε επίσης αλγωσσία από τα 30 mg/kg/ημέρα. Τα NOEL για την εμβρυϊκή ανάπτυξη ήταν 30 mg/kg/ημέρα σε επίμυες και 10 mg/kg/ημέρα σε κόνικλους που αντιστοιχεί σε περίπου 1,7 και 0,1 φορές, αντιστοίχως, της μέγιστης συνιστώμενης δόσης για τον άνθρωπο με βάση την AUC. Επομένως, με βάση τα υποβληθέντα δεδομένα, μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι η λενιολισίμπη είναι τερατογόνος σε επίμυες και κόνικλους, και ότι θα μπορούσε να αποτελέσει κλινικό πιθανό κίνδυνο.

Στη μελέτη αναπτυξιακής τοξικότητας πριν και μετά τη γέννηση σε επίμυες, παρατηρήθηκαν δυσμενείς αντιδράσεις στους απογόνους κατά τη διάρκεια της περιόδου προαγαλακτισμού, που εκδηλώθηκαν ως

μειωμένη επιβίωση του νεογνού και επίμονα χαμηλότερο βάρος κατά τη διάρκεια του απογαλακτισμού σε μητρικές δόσεις των 90 mg/kg/ημέρα. Η λενιολισίμπη ανιχνεύτηκε σε όλα τα δείγματα της μελέτης γαλουχίας, με τις συγκεντρώσεις της λενιολισίμπης να αυξάνονται με δοσοεξαρτώμενο τρόπο με αποτέλεσμα συγκέντρωση που ήταν περίπου 2 έως 3 φορές υψηλότερη από τη συγκέντρωση στο πλάσμα της μητέρας στη δόση των 10 έως 30 mg/kg/ημέρα.

Στη μελέτη 10 εβδομάδων σε νεαρούς επίμυς που ξεκίνησε σε ζώα ηλικίας 7 ημερών, αναφέρθηκε αύξηση του ποσοστού θνησιμότητας κατά την περίοδο προαπογαλακτισμού σε δόση 90 mg/kg/ημέρα (τα επίπεδα AUC που μετρήθηκαν μετά την πρώτη δόση ήταν 9,5 φορές τα επίπεδα της μέγιστης ανθρώπινης συνιστώμενης δόσης).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
Υπρομελλόζη (E464)
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (Τύπος Α)
Μαγνήσιο στεατικό (E572)
Κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου, άνυδρο (E551)

Επικάλυψη λεπτού υμενίου δισκίου

Υπρομελλόζη (E464)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Μονοϋδρικό οξείδιου του σιδήρου κίτρινο (E172)
Οξείδιο του σιδήρου κόκκινο (E172)
Τάλκης (E553b)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας με επαγωγική σφράγιση αλουμινίου με βιδωτό πώμα ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο.

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιάλη με 60 δισκία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2034/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2)

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια έγκριση υπό εξαιρετικές περιστάσεις και σύμφωνα με το άρθρο 14 (8) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα λάβει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): Προκειμένου να προσδιοριστεί περαιτέρω η μακροχρόνια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της λενιολισίμπης στη θεραπεία του συνδρόμου ενεργοποιημένης φωσφοϊνοσιτιδικής 3-κινάσης δ (APDS) σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω και βάρους 45 kg και άνω, ο ΚΑΚ θα διεξαγάγει και θα υποβάλει τα αποτελέσματα μιας μη παρεμβατικής μελέτης βασισμένης σε ένα μητρώο σε ασθενείς που συλλέγουν τόσο καταληκτικά σημεία ασφάλειας όσο και αποτελεσματικότητας.	Ετησίως (με ετήσια επαναξιολόγηση) Τελική έκθεση κλινικής μελέτης (ΕΚΜ) μετά από παρακολούθηση 10 ετών
Προκειμένου να διασφαλιστεί η επαρκής παρακολούθηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της λενιολισίμπης στη θεραπεία του APDS σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, ο ΚΑΚ θα παρέχει ετήσιες ενημερώσεις σχετικά με νέες πληροφορίες που αφορούν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της λενιολισίμπης.	Ετησίως (με ετήσια επαναξιολόγηση)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Joenja 70 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λενιολισίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει φωσφορική λενιολισίμπη που ισοδυναμεί με 70 mg λενιολισίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης μονοϋδρική λακτόζη. Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Να καταπίνεται ολόκληρο. Μην διαιρείτε, συνθλίβετε ή μασάτε τα δισκία.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2034/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Joenja 70 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Joehja 70 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λενιολισίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει φωσφορική λενιολισίμπη που ισοδυναμεί με 70 mg λενιολισίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης μονοϋδρική λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2034/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Δεν εφαρμόζεται.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Joenja 70 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία λενιολισίμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν εσείς ή το παιδί σας αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Joenja και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Joenja
3. Πώς να πάρετε το Joenja
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Joenja
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Joenja και ποια είναι η χρήση του

Το Joenja περιέχει τη δραστική ουσία λενιολισίμπη, η οποία ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται ανοσοδιεγερτικά (φάρμακα που αυξάνουν την ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος, τη φυσική άμυνα του οργανισμού, να καταπολεμήσει τη λοίμωξη και τη νόσο).

Το Joenja χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του συνδρόμου ενεργοποιημένης φωσφοϊνοσιτιδικής 3-κινάσης δ (APDS) σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω και βάρους 45 kg ή περισσότερο. Στα άτομα με APDS, το ανοσοποιητικό σύστημα δεν λειτουργεί σωστά, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να καταπολεμήσουν τις λοιμώξεις.

Η δραστική ουσία του Joenja, η λενιολισίμπη, αποκλείει την ενεργοποίηση μιας πρωτεΐνης που είναι γνωστή ως φωσφοϊνοσιτιδική 3-κινάση δ (PI3Kδ), η οποία περιλαμβάνεται στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος. Στα άτομα με APDS, η δραστηριότητα της PI3Kδ είναι υπερβολική. Με τον αποκλεισμό της υπερβολικής δραστηριότητας της PI3Kδ, η λενιολισίμπη συμβάλλει στην κανονικοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, επιβραδύνοντας δυνητικά κατ' αυτόν τον τρόπο την εξέλιξη της νόσου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Joenja

Μην πάρετε το Joenja

- σε περίπτωση αλλεργίας στη λενιολισίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 «Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες»).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν αρρωστήσετε ενώ παίρνετε το Jovenja.

Έχουν εκδηλωθεί σοβαρές και μερικές φορές θανατηφόρες λοιμώξεις, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (εξάνθημα, φαγούρα, ξεφλούδισμα του δέρματος), δυσκολίες με την αναπνοή, σοβαρή διάρροια ή κολίτιδα (φλεγμονή του εντέρου) και ηπατικά προβλήματα σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλους αναστολείς της PI3Kδ για τη θεραπεία παθήσεων διαφορετικών από το APDS. Αυτά τα σοβαρά συμβάντα δεν αναφέρθηκαν στις κλινικές δοκιμές του Jovenja.

Παιδιά και έφηβοι

Μην δίνετε το Jovenja σε παιδιά κάτω των 12 ετών ή παιδιά με βάρος κάτω των 45 kg καθώς δεν έχει μελετηθεί σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Jovenja

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα καθώς δεν πρέπει να λαμβάνονται μαζί με το Jovenja:

Τα παρακάτω φάρμακα ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών με το Jovenja αυξάνοντας τα επίπεδα του Jovenja στο αίμα:

- κομπισιστάτη, ελβιτεγκραβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τιπραναβίρη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)
- κουρκουμίνη – ένα φυτικό φάρμακο για τη φλεγμονή
- κυκλοσπορίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της απόρριψης οργάνων μετά από μεταμόσχευση
- ντανοπρεβίρη, ομπιτασβίρη, παριταπρεβίρη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C (HCV)
- ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποζακοναζόλη, βορικοναζόλη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων
- τελιθρομυκίνη, τρολεανδομυκίνη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων

Τα παρακάτω φάρμακα ενδέχεται να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Jovenja μειώνοντας την ποσότητα του Jovenja στο αίμα:

- αντιόξινα (αντιόξινα με βάση το αργίλιο, το μαγνήσιο, και το ασβέστιο, διττανθρακικό νάτριο) – για καούρα ή δυσπεψία λόγω υπερβολικών οξέων στομάχου (βλ. παράγραφο 3, «Πώς να πάρετε το Jovenja»)
- αβασιμίμπη – χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της συσσώρευσης πλάκας χοληστερόλης στις αρτηρίες
- βοσεντάνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ)
- καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας
- εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)
- μιτοτάνη – αντικαρκινική θεραπεία
- μοδαφινίλη – για τη θεραπεία της υπερβολικής υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας (ναρκοληψία)

- ναφκιλλίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη – για βακτηριακές λοιμώξεις
- Βαλσαμόχορτο (υπερικόν το διάτρητον) – ένα φυτικό φάρμακο για την κατάθλιψη και τα προβλήματα ύπνου

Το Joenja ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από τα παρακάτω φάρμακα αυξάνοντας την ποσότητα αυτών των φαρμάκων στο αίμα:

- αδεφοβίρη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας Β (HBV)
- βαρισιτινίμη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας
- βενζυλοπενικιλίνη (πενικιλίνη G), κεφακλόρη, κεφτιζοξίμη, σιπροφλοξασίνη – για βακτηριακές λοιμώξεις
- βουμετανίδη, φουροσεμίδη – χρησιμοποιείται για να απαλλάξει τον οργανισμό από το αλάτι (νάτριο) και το νερό
- φαμοτιδίνη – χρησιμοποιείται για την πρόληψη και τη θεραπεία της καούρας ή της δυσπεψίας λόγω υπερβολικών στομαχικών οξέων
- ιρινοτεκάνη – για τη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου ή του ορθού
- λετερμοβίρη – για την πρόληψη της λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό (CMV)
- μεθοτρεξάτη – αντικαρκινική θεραπεία
- οσελταμιβίρη καρβοξυλική – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του ιού της γρίπης
- ροσουβαστατίνη, πιταβαστατίνη – για μείωση της χοληστερόλης
- τενοφοβίρη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του HBV και του HIV

Εάν έχετε αμφιβολίες εάν τα παραπάνω ισχύουν για σας, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει μια εξέταση για να διαπιστώσει εάν είστε έγκυος πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Joenja.

Κύηση

Το Joenja δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν ότι αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο παιδί σας. Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια αυτού του φαρμάκου σε έγκυες γυναίκες.

Το Joenja δεν συνιστάται για γυναίκες που θα μπορούσαν να μείνουν έγκυες, εκτός εάν χρησιμοποιούν πολύ αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση του Joenja. Ρωτήστε τον γιατρό σας σχετικά με τις κατάλληλες μεθόδους αντισύλληψης.

Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος μετά την έναρξη θεραπείας με το Joenja, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως.

Θηλασμός

Μην θηλάζετε ενώ παίρνετε το Joenja. Εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι δεν είναι γνωστό εάν το Joenja μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα ή εάν αυτό θα επηρεάσει το μωρό σας.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον άνθρωπο σχετικά με την επίδραση της λενιολισίμης στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν πιθανό κίνδυνο το Joenja να επηρεάσει την ανδρική γονιμότητα. Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Joenja περιέχει μονοϋδρική λακτόζη

Εάν έχετε ενημερωθεί από τον γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Joenja περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Joenja

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι

Ένα δισκίο των 70 mg δύο φορές την ημέρα, με διαφορά περίπου 12 ωρών σε ενήλικες και έφηβους ασθενείς ηλικίας από 12 ετών και άνω που ζυγίζουν πάνω από 45 κιλά.

Εάν προκληθεί εμετός εντός 1 ώρας από τη λήψη του δισκίου, πάρτε αμέσως ένα άλλο δισκίο. Εάν κάνετε εμετό περισσότερο από 1 ώρα μετά τη λήψη του δισκίου, περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση στη συνηθισμένη προγραμματισμένη ώρα.

Το Joenja προορίζεται για από στόματος χρήση. Αυτό το φάρμακο μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Μην διαιρείτε, συνθλίβετε ή μασάτε τα δισκία.

Να παίρνετε αντιόξινα 2 ώρες πριν ή 2 ώρες μετά τη λήψη του Joenja. Το Joenja ενδέχεται να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα (βλ. παράγραφο 2, «Άλλα φάρμακα και Joenja»).

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Joenja από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή με το πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών για συμβουλές εάν συμβεί αυτό. Κρατήστε τη φιάλη και αυτό το φύλλο οδηγιών μαζί σας, ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι πήρατε.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Joenja

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Joenja τη συνηθισμένη ώρα, πάρτε το δισκίο μόλις το θυμηθείτε. Εάν παραλείψετε μια δόση για περισσότερες από 6 ώρες, μην πάρετε άλλο δισκίο. Περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση στη συνηθισμένη προγραμματισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που παραλείφθηκε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Joenja

Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν με τις ακόλουθες συχνότητες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος
- εμετός
- τριχόπτωση
- αυξημένο βάρος
- μείωση στα επίπεδα ουδετερόφιλων, έναν τύπο λευκών αιμοσφαιρίων

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- δυσπεψία
- εξάνθημα
- ατοπική δερματίτιδα (κόκκινο και ξηρό δέρμα με φαγούρα σε άτομα επιρρεπή σε αλλεργίες)
- κόπωση

Μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία) συμπεριλαμβανομένων φαγούρας, κοκκινίσματος στο δέρμα, κνίδωσης, εξανθήματος, δυσκολίας στην αναπνοή ή στην κατάποση

Συμπληρωματικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε εφήβους

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες μεταξύ εφήβων και ενήλικων ασθενών στις κλινικές δοκιμές του Joenja.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Joenja

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Joenja

- Η δραστική ουσία είναι η λενιολισίμπη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει φωσφορική λενιολισίμπη που ισοδυναμεί με 70 mg λενιολισίμπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), υπρομελλόζη (E464), άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (Τύπος Α), στεατικό μαγνήσιο (E572), κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου, άνυδρο (E551), διοξείδιο του τιτανίου (E171), μονοϋδρικό οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172), οξείδιο του σιδήρου κόκκινο (E172), τάλκης (E553b), πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521) (βλ. παράγραφο 2 «Το Joenja περιέχει λακτόζη και νάτριο»).

Εμφάνιση του Joenja και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Joenja των 70 mg είναι κίτρινα, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και λοξοτμημένα άκρα, με εντυπωμένη την ένδειξη «70» στη μία πλευρά και την ένδειξη «LNB» στην άλλη.

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιάλη με 60 δισκία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Tel: +31 (0)71 5247 400

Lietuva

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Tel: +31 (0)71 5247 400

България

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Tel: +31 (0)71 5247 400

Luxembourg/Luxemburg

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Tel: +31 (0)71 5247 400

Česká republika

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Tel: +31 (0)71 5247 400

Magyarország

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Tel: +31 (0)71 5247 400

Danmark

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Tel: +31 (0)71 5247 400

Malta

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Tel: +31 (0)71 5247 400

Deutschland

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Tel: +49 (0)157 359 907 28

Nederland

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Tel: +31 (0)71 5247 400

Eesti

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Norge

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Tel: +31 (0)71 5247 400

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

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

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

Latvija

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Tel: +31 (0)71 5247 400

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη για το φάρμακο αυτό και το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης θα επικαιροποιείται αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

**ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΩΝ
ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΩΝ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ
ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:

- **Χορήγηση άδειας κυκλοφορίας εξαιρετικών περιστάσεων**

Η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη την αίτηση, θεωρεί ότι η σχέση οφέλους κινδύνου ευνοεί τη σύσταση χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας εξαιρετικών περιστάσεων, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.