

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a un seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Joenja 70 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene leniolisib fosfato equivalente a 70 mg de leniolisib.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 241,16 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película de color amarillo, de forma ovalada, biconvexo, con bordes biselados, con la inscripción «70» en una cara y «LNB» en la otra, de aproximadamente 16 mm de longitud, 6,3 mm de anchura y 6,0 mm de espesor.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Joenja está indicado para el tratamiento del síndrome de la fosfoinositida 3-cinasa delta activada (APDS) en adultos y adolescentes a partir de 12 años y con un peso igual o superior a 45 kg.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el manejo de inmunodeficiencias primarias.

Posología

La dosis recomendada es de 70 mg de leniolisib dos veces al día con un intervalo aproximado de 12 horas. Joenja está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años y con un peso igual o superior a 45 kg.

Se debe continuar el tratamiento mientras se observe un beneficio o hasta que aparezca un efecto adverso inaceptable.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis durante más de 6 horas, el paciente no debe tomar la dosis olvidada, sino reanudarla a la siguiente hora programada.

Si se producen vómitos en el plazo de 1 hora después de tomar leniolisib, el paciente debe tomar otro comprimido de leniolisib lo antes posible. Si los vómitos se producen más de 1 hora después de la dosis, el paciente no debe tomar una dosis adicional.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de leniolisib en niños menores de 12 años o con un peso inferior a 45 kg. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

No se dispone de datos en pacientes mayores de 65 años. No se recomienda realizar ningún ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Leniolisib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina [CL_{Cr}] de 15 a 89 ml/min). No se recomienda realizar ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Leniolisib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. No se recomienda el uso de leniolisib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh de clase B o C).

Forma de administración

Vía oral.

Joenja puede tomarse con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros; no se deben partir, triturar ni masticar.

Reductores de la acidez gástrica

Los pacientes que utilizan antiácidos de acción local de forma crónica deben tomarlos 2 horas antes o 2 horas después de la administración de leniolisib (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Acontecimientos adversos inmunomediados

Se han producido acontecimientos adversos inmunomediados graves, a veces mortales, como infecciones graves, reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), neumonitis, diarrea/colitis graves y hepatotoxicidad en pacientes que recibían otros inhibidores de la fosfoinositida 3-cinasa delta ($PI3K\delta$) para el tratamiento de cánceres hematológicos o sólidos. Estos acontecimientos graves no se han asociado al uso de Joenja en pacientes con APDS. Joenja no está autorizado para el tratamiento de cánceres hematológicos o sólidos.

Combinación con inhibidores del CYP3A4

El tratamiento concomitante con un inhibidor fuerte del citocromo P450 (CYP)3A4 aumentó la exposición al leniolisib. Debe evitarse la administración conjunta de leniolisib con inductores fuertes del CYP3A4 (ver sección 4.5). Si se requiere el uso de inhibidores fuertes del CYP3A4, se recomienda interrumpir la administración de Joenja 2 días antes de la administración del inhibidor del CYP3A4, pudiendo reiniciarse 7 días después de la interrupción de la administración del inhibidor del CYP3A4.

Combinación con inductores del CYP3A4

El uso concomitante puede reducir la exposición a leniolisib y, por tanto, su eficacia. En consecuencia, debe evitarse la administración conjunta de leniolisib con inductores fuertes y moderados del CYP3A4 (ver sección 4.5).

Combinación con inhibidores de BCRP

El uso concomitante puede aumentar la exposición a leniolisib, lo que puede dar lugar a un mayor riesgo de reacciones adversas. En consecuencia, debe evitarse la administración conjunta de leniolisib con inductores fuertes del transportador de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) (ver sección 4.5).

Combinación con sustratos de los transportadores de aniones orgánicos (OAT)P1B1 y OATP1B3 y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP)

Cuando se administró de forma conjunta, leniolisib duplicó la exposición sistémica a la rosuvastatina. Debe evitarse la administración conjunta de leniolisib con medicamentos que sean sustratos de estos transportadores (ver sección 4.5).

Combinación con sustratos del OAT3

En el caso de los sustratos del OAT3 de estrecho margen terapéutico (p. ej., metotrexato), se debe vigilar la aparición de acontecimientos adversos en el paciente y valorar la posibilidad de realizar un ajuste de la dosis si no puede evitarse la administración conjunta (ver sección 4.5).

Sustratos de la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1

In vitro, leniolisib es un inhibidor de la UGT1A1, y aunque no se espera una interacción clínica relevante, debe evitarse la administración conjunta de leniolisib con un sustrato de la UGT1A1 (ver sección 4.5).

Reductores de la acidez gástrica

Los pacientes que utilizan antiácidos de forma crónica deben tomarlos 2 horas antes o 2 horas después de la administración de Joenja (ver sección 4.5).

Toxicidad para la reproducción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos de gran eficacia mientras tomen Joenja y durante 1 semana después de la última dosis (ver sección 4.6). No se recomienda utilizar Joenja durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos de gran eficacia. Se debe descartar el embarazo en mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar el tratamiento con Joenja.

Excipiente(s) con efecto conocido

Contenido de lactosa

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas infrecuentes transmitidos genéticamente de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que afectan a la farmacocinética de leniolisib

Inhibidores del CYP3A4

Leniolisib se elimina principalmente a través del metabolismo oxidativo (principalmente hidroxilación y desalquilación) por isoenzimas del CYP (predominantemente CYP3A4, 95,4 %). En un estudio en adultos sanos, la administración conjunta de leniolisib e itraconazol, un fuerte inhibidor del CYP3A4, produjo un aumento de 2 veces en la exposición a leniolisib. Debe evitarse la administración conjunta de leniolisib con inhibidores fuertes del CYP3A4 (p. ej., cobicistat, danoprevir, elvitegravir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, ombitasvir, paritaprevir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, tipranavir, troleandomicina, voriconazol) (ver secciones 4.4 y 5.2).

Inductores del CYP3A4

No se han realizado estudios de interacción con leniolisib e inductores fuertes y moderados del CYP3A4. El uso concomitante puede reducir la exposición a leniolisib y, por tanto, su eficacia. En consecuencia, debe evitarse la administración conjunta de leniolisib con inductores fuertes y moderados del CYP3A4 (p. ej., avasimiba, carbamazepina, mitotano, fenobarbital, fenitoína, rifabutin, rifampicina, hierba de San Juan, bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina) (ver sección 4.4).

Inhibidores de BCRP

Leniolisib es un sustrato de los transportadores de BCRP. No se han realizado estudios de interacción con leniolisib e inhibidores fuertes de BCRP. El uso concomitante puede aumentar la exposición a leniolisib, lo que puede dar lugar a un mayor riesgo de efectos adversos. En consecuencia, debe evitarse la administración conjunta de leniolisib con inhibidores fuertes de BCRP (p. ej., curcumina, ciclosporina) (ver sección 4.4).

Reductores de la acidez gástrica

Leniolisib presenta una solubilidad en función del pH, con menor solubilidad a valores de pH más altos. Los antiácidos de acción local (p. ej., antiácidos a base de magnesio, aluminio y calcio, bicarbonato de sodio) se deben tomar 2 horas antes o 2 horas después de la administración de leniolisib (ver secciones 4.2 y 4.4).

Medicamentos cuya exposición se ve alterada por leniolisib

Sustratos de OATP1B1, OATP1B3 y BCRP

Cuando se administró de forma conjunta, leniolisib duplicó la exposición a la rosuvastatina. Debe evitarse la administración conjunta de leniolisib con medicamentos que sean sustratos de OATP1B1, OATP1B3 y BCRP (p. ej., rosuvastatina, pitavastatina, letermovir).

Sustratos del OAT3

Leniolisib es un inhibidor del OAT3 y puede aumentar la exposición sistémica a los sustratos del OAT3 (p. ej., adefovir, baricitinib, bumetanida, cefaclor, ceftizoxima, ciprofloxacino, famotidina, furosemida, metotrexato, carboxilato de oseltamivir, bencilpenicilina [penicilina G], tenofovir). Cuando se administró de forma conjunta, leniolisib aumentó 1,4 veces la exposición a la furosemida. Debe evitarse la administración conjunta de leniolisib con medicamentos que sean sustratos del OAT3 de estrecho margen terapéutico (p. ej., metotrexato).

Sustratos de la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1

In vitro, leniolisib es un inhibidor de la UGT1A1, y aunque no se espera una interacción clínica relevante, debe evitarse la administración conjunta de leniolisib con un sustrato de la UGT1A1 (p. ej., irinotecán).

Anticonceptivos hormonales

La administración de leniolisib con un anticonceptivo oral de dosis única que contiene etinilestradiol y levonorgestrel aumentó la exposición al etinilestradiol en aproximadamente un 30 %, sin efecto sobre

la exposición al levonorgestrel. Es poco probable que el aumento de la exposición al etinilestradiol reduzca la eficacia de un anticonceptivo oral combinado compuesto por etinilestradiol y levonorgestrel.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos de gran eficacia durante el tratamiento con Joenja y durante 1 semana después de la última dosis. Según los resultados de estudios realizados en animales, leniolisib puede producir daño fetal (ver sección 5.3). Se debe descartar el embarazo en mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar el tratamiento con Joenja.

Embarazo

No hay datos del uso de leniolisib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Joenja durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos de gran eficacia.

Lactancia

Se desconoce si el leniolisib y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que el leniolisib se excreta en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Joenja.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto del leniolisib en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales han mostrado efectos sobre los órganos reproductores de los machos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de leniolisib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con leniolisib fueron cefalea (32 %), vómitos (16 %), aumento de peso (13 %) y alopecia (11 %). Según los datos de laboratorio de los estudios clínicos, el 33 % de los pacientes registró una disminución del recuento de neutrófilos.

Tabla de reacciones adversas

Se evaluó la seguridad de leniolisib en 38 pacientes adolescentes y adultos con APDS que participaron en la parte comparativa con placebo del Estudio 2201 y en un estudio de la seguridad en abierto. Treinta y siete de 38 pacientes recibieron 70 mg de leniolisib por vía oral dos veces al día durante al menos 60 semanas y un 84 % estuvieron expuestos durante 108 semanas o más. La mediana de duración del tratamiento con leniolisib fue de aproximadamente 4 años, y 10 pacientes se expusieron más de 5 años a leniolisib.

La siguiente lista de reacciones adversas está basada en la experiencia de los estudios clínicos y durante la comercialización. Las reacciones adversas se enumeran en la Tabla 1 según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), y raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden de frecuencia decreciente.

Tabla 1 Reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad*	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Muy frecuentes
	Dispepsia	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Muy frecuentes
	Dermatitis atópica**	Frecuentes
	Erupción cutánea	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Frecuentes
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	Muy frecuentes
	Recuento de neutrófilos disminuido	Muy frecuentes

* Hipersensibilidad: lo que incluye picor, enrojecimiento de la piel, urticaria, erupción cutánea, dificultad para respirar o tragar (basado en el uso durante la comercialización de Joenja)

** Dermatitis atópica: incluida dermatitis atópica y eccema

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Recuento de neutrófilos disminuido

Siete (33 %) pacientes que recibieron leniolisib desarrollaron un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) transitorio de entre 500 células/ μL y 1500 células/ μL . Ningún paciente desarrolló un RAN < 500 células/ μL y no hubo informes de infección asociada con neutropenia. Se notificó un acontecimiento de disminución del recuento de neutrófilos de grado 3 que se consideró relacionado con el leniolisib.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad durante la comercialización de Joenja.

Población pediátrica

Trece pacientes de edades comprendidas entre los 12 y los 17 años fueron tratados con leniolisib en los estudios clínicos. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas fueron similares a los notificados en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Si se produce una sobredosis, se debe vigilar al paciente para detectar evidencia de toxicidad (ver sección 4.8). El tratamiento de la sobredosis con leniolisib consiste en medidas generales de apoyo, incluida la vigilancia de las constantes vitales y la observación del estado clínico del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunoestimulantes, otros inmunoestimulantes, código ATC: L03AX22

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Leniolisib inhibe selectivamente la PI3K δ bloqueando el sitio de unión activo de PI3K δ . Las variantes de ganancia de función en el gen que codifica la subunidad catalítica p110 δ (resultando en APDS1) o las variantes de pérdida de función en la subunidad reguladora p85 α (resultando en APDS2) conducen a la señalización hiperactiva de PI3K δ , que conduce a una mayor producción de fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato y proteína cinasa B fosforilada (pAkt). Mediante la inhibición de PI3K δ disminuyendo así la producción de PIP3, se reduce la hiperactividad de la vía Akt/diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR) en dirección 3 y se normalizan las deficiencias y la desregulación posteriores de las poblaciones de linfocitos B y T.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia del leniolisib se evaluó en el Estudio 2201, un estudio de fase II/III, aleatorizado, con ocultación y comparativo con placebo de 12 semanas de duración en 31 pacientes con variante patogénica asociada a APDS confirmada en *PIK3CD* o *PIK3RI*. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir leniolisib 70 mg o placebo dos veces al día. Los datos demográficos de los pacientes al inicio se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2 Datos demográficos y características de la enfermedad al inicio (Estudio 2201)

Datos demográficos y características de la enfermedad	Leniolisib 70 mg (N = 21)	Placebo (N = 10)
Datos demográficos		
Edad¹ (años) media (DE)	22,2 (10,00)	26,7 (13,43)
Categorías de edad		
<18, n (%) (mín., máx.)	8 (38) (12, 17)	4 (40) (15, 17)
≥18, n (%) (mín., máx.)	13 (62) (18, 54)	6 (60) (18, 48)
Sexo, n (%)		
Hombre	11 (52)	4 (40)
Mujer	10 (48)	6 (60)
Raza, n (%)		
Asiática	1 (5)	1 (10)
Negra	1 (5)	1 (10)
Blanca	18 (86)	7 (70)
Otra	1 (5)	1 (10)
Etnia, n (%)		
Hispana o latina	0	1 (10)
No hispana o latina	14 (67)	7 (70)
No comunicada	7 (33)	2 (20)
Características de la enfermedad		
APDS 1 (variante <i>PIK3CD</i>), n (%)	16 (76)	9 (90)
APDS 2 (variante <i>PIK3R1</i>), n (%)	5 (24)	1 (10)
Glucocorticoides simultáneos, n (%)	12 (57)	6 (60)
Inmunoglobulina G (IgG) simultánea, n (%)	14 (67)	7 (70)
Uso previo de rapamicina/sirolimus, n (%)	4 (19)	3 (30)

DE: desviación estándar

¹Edad del paciente desde el día 4 del estudio hasta la dosis inicial

Los pacientes tenían linfoproliferación ganglionar o extraganglionar, medida por la lesión ganglionar indicadora seleccionada por la metodología de Cheson con TAC o RM y los signos clínicos y manifestaciones compatibles con APDS (por ejemplo, antecedentes de infecciones oto-sino-pulmonares repetidas, disfunción orgánica). Se prohibieron los inhibidores de mTOR e inhibidores de PI3Kδ (selectivos o no selectivos) en las 6 semanas previas al inicio y durante todo el estudio. Además, se excluyó del estudio a los pacientes tratados con reductores de linfocitos B previos o simultáneos (por ejemplo, rituximab) en un plazo de 6 meses antes del inicio, a menos que los niveles de linfocitos B absolutos en la sangre fueran normales. Se prohibieron los reductores de linfocitos B durante todo el estudio.

Los criterios de valoración de la eficacia coprincipales fueron la mejora de la linfoproliferación medida por un cambio de los valores iniciales en la linfadenopatía medida por la suma del producto de los diámetros (SPD) transformada por log10 de las lesiones indicadoras, y la normalización del inmunofenotipo medido por el porcentaje de linfocitos B indiferenciados de los linfocitos B totales. En la Tabla 3 se presentan los resultados de los criterios de valoración coprincipales.

Tabla 3 Análisis primario del cambio de los valores iniciales en la semana 12 (día 85)

	Leniolisib (N = 21)	Placebo (N = 10)
SPD transformada por log10 de las lesiones indicadoras (excluidos los pacientes con cero lesiones al inicio)^a		
n ^b	18	8
Media (DE) de los valores iniciales	3,03 (0,42)	3,05 (0,39)
Cambio de los valores iniciales, media de MC (EE)	-0,30 (0,04)	-0,06 (0,06)
Diferencia vs. placebo (IC del 95 %)		-0,24 (-0,37; -0,11)
valor p		0,0012
Porcentaje de linfocitos B indiferenciados de los linfocitos B totales (pacientes con <48 % de linfocitos B indiferenciados al inicio)^c		
n ^d	8	5
Media (DE) ^e de los valores iniciales	27,16 (13,16)	30,51 (7,97)
Cambio de los valores iniciales, media de MC (EE)	34,76 (3,08)	-5,37 (3,95)
Diferencia vs. placebo (IC del 95 %)		40,13 (28,51; 51,75)
valor p		<0,0001

IC = intervalo de confianza; DE = desviación estándar; EE = error estándar; SPD = suma de producto de los diámetros; vs = versus; Media de MC = media de mínimos cuadrados

Nota: El cambio en la media de MC de los valores iniciales, la diferencia en el cambio en la media de MC de los valores iniciales entre el tratamiento con leniolisib y con placebo, y el valor p se obtuvieron a partir de un modelo de análisis de la covarianza con tratamiento como efecto fijo y SPD inicial transformada por log10 como covariable. El uso tanto de glucocorticoides como de Ig i.v. al inicio del estudio se incluyó como covariables cualitativas (sí/no).

^aEl cambio en el tamaño de la lesión indicadora se midió utilizando la SPD transformada por log10 de los ganglios linfáticos más grandes (máximo de 6) identificados según los criterios de Cheson con TAC o RM.

^bEn el análisis se excluyó a 2 pacientes de cada grupo de tratamiento debido a desviaciones del protocolo y a 1 paciente en tratamiento con leniolisib cuya lesión indicadora identificada al inicio se había resuelto por completo.

^cSolo se incluyeron en el análisis pacientes con un porcentaje reducido de linfocitos B indiferenciados al inicio del estudio (definiéndose en la literatura como el valor más bajo <48 % para todas las edades).

^dEn el análisis se excluyó a 2 pacientes de cada grupo de tratamiento debido a desviaciones del protocolo, 5 pacientes en tratamiento con leniolisib y 3 pacientes que recibían placebo con ≥48 % de linfocitos B indiferenciados al inicio del estudio, 5 pacientes en tratamiento con leniolisib sin medición del día 85, y 1 paciente en tratamiento con leniolisib sin medición inicial.

^eLos valores iniciales se definen como la media aritmética de los valores iniciales y del día 1 cuando ambos valores estuvieron disponibles; y en el caso de que faltara alguno de los dos valores, se utilizó el valor existente.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con leniolisib en uno o más grupos de la población pediátrica en APDS (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Circunstancias excepcionales

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética del leniolisib en sujetos sanos y en pacientes adultos y adolescentes con APDS. Cabe esperar que se alcancen concentraciones de equilibrio del fármaco tras

aproximadamente 2 o 3 días de tratamiento con leniolisib. La farmacocinética del leniolisib es similar entre los participantes sanos y los pacientes con APDS.

Absorción

En un estudio comparativo con placebo, de dosis única creciente y dosis múltiple en participantes sanos, el leniolisib se absorbió rápidamente en ayunas, con una mediana del tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($t_{\text{máx}}$) de aproximadamente 1 hora tras la dosis. La $T_{\text{máx}}$ pareció independiente de la dosis y no cambió tras múltiples dosis por vía oral.

Efecto de los alimentos

La administración conjunta de una dosis única de 70 mg de leniolisib con una comida rica en grasas retrasó la tasa de absorción ($T_{\text{máx}}$) en 3 horas (de 0,64 h [en ayunas] a 3,51 h [con alimento]) y disminuyó la $C_{\text{máx}}$ de media en un 41 %, pero no el grado de absorción (área bajo la curva [ABC]). No se prevé que el impacto de los alimentos en la absorción de leniolisib sea clínicamente relevante (ver sección 4.2).

Distribución

La disminución sistémica de la concentración plasmática de leniolisib a lo largo del tiempo es biexponencial, lo que indica un retraso en la distribución hacia los tejidos periféricos. El $t_{1/2}$ de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 10 horas (estimación a partir del lavado de fármaco en el equilibrio). La mediana del volumen de distribución oral durante la fase terminal fue de 33 l a 57 l, lo que indica que el leniolisib tiene un volumen de distribución moderado o bajo. En los seres humanos, la relación sangre/plasma *in vitro* es de 0,643.

Biotransformación

El leniolisib se metabolizó en un 60 % por el hígado, siendo CYP3A4 la enzima más predominante implicada (95,4 %) en el metabolismo oxidativo primario del leniolisib, con una contribución menor de otras enzimas (el 3,5 % de CYP3A5; el 0,7 % de CYP1A2 y el 0,4 % de CYP2D6). La fuerte actividad del CYP1A1 recombinante sugiere una posible implicación de esta enzima en la biotransformación del leniolisib en tejidos extrahepáticos. La secreción intestinal por la BCRP y la CYP1A1 extrahepática no pueden excluirse como vías de excreción.

Eliminación

El balance de masa de una dosis oral de 70 mg de ^{14}C -leniolisib fue del 92,5 % (desviación estándar: 2,3 %) 168 horas después de la dosis (mañana del día 8).

El ^{14}C -leniolisib se excretó predominantemente por las heces (67,0 %), mientras que la excreción por la orina fue de aproximadamente el 25,5 %. Aproximadamente el 70 % del ^{14}C -leniolisib se recuperó en 48 horas. Durante dos dosis diarias con un intervalo de aproximadamente 12 horas, el leniolisib se acumula aproximadamente 1,4 veces para alcanzar el equilibrio (intervalo de 1,0 a 2,2), consistente con una semivida efectiva ($t_{1/2}$) de aproximadamente 7 horas.

Linealidad/No linealidad

El análisis de proporcionalidad de la dosis de la exposición sistémica al fármaco (ABC y concentración plasmática máxima [$C_{\text{máx}}$]) indica que la farmacocinética del leniolisib es lineal con respecto tanto a la dosis (dosis de 20 mg a 140 mg dos veces al día y dosis únicas de 10 mg/día a 400 mg/día) como al tiempo.

Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

Se evaluó la farmacodinámica *ex vivo* del leniolisib (proporción de linfocitos B pAkt-positivos) de forma intraindividual a 10 mg, 30 mg y 70 mg dos veces al día durante 4 semanas en cada dosis administrada en pacientes con APDS. Dentro del intervalo de dosis explorado, las concentraciones

plasmáticas del leniolisib más elevadas se asociaron, en general, con una mayor reducción de los linfocitos B pAkt-positivos y las dosis más elevadas se asociaron con una reducción máxima ligeramente superior, así como con una reducción más sostenida. Se estima que el tratamiento con 70 mg de leniolisib dos veces al día en equilibrio produce una reducción promediada en el tiempo de aproximadamente un 80 % en los linfocitos B pAkt-positivos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad por administración repetida

Los efectos observados en los estudios de toxicidad por administración repetida fueron principalmente en el sistema hemolinfopoyético relacionado con las propiedades inmunomoduladoras del leniolisib y en el tubo digestivo en ratones, ratas y monos. El leniolisib produjo la reducción o disminución de la actividad en los tejidos linfoides e inhibió la respuesta de anticuerpos dependiente de linfocitos T (TDAR) en ratas. Como resultado de la inmunodepresión, se observó un aumento de las infecciones oportunistas de la piel (en ratas) y toxicidad gastrointestinal (es decir, inflamación o infecciones en ratones y monos), lo que provocó diarrea y vómitos intensos (solo en monos). En los NOAEL de ratas y monos en los estudios de toxicidad crónica, la exposición plasmática combinada macho/hembra (ABC_{0-24h,u}) fue similar a la exposición de seres humanos a la dosis terapéutica.

Genotoxicidad y carcinogenicidad

El leniolisib no mostró potencial mutagénico, clastogénico ni aneugénico en los estudios de genotoxicidad. No se encontraron signos de potencial carcinogénico (por ejemplo, hiperplasia/neoplasia) en estudios de toxicidad por administración repetida. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico del leniolisib.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

En el estudio con ratas de 26 semanas de duración, se observó una relación entre menor peso de la próstata y una menor secreción observada microscópicamente. En este estudio y en el de crías de rata de 10 semanas de duración, la disminución del peso de los testículos y epidídimos y del recuento de espermatozoides se relacionó con la disminución del epitelio germinal y de las espermátides redondas y con la pérdida de espermatocitos. Estos resultados histológicos se produjeron a 90 mg/kg/día y ≥ 40 mg/kg/día, respectivamente (lo que corresponde a 2,4 y 1,5 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos según el ABC). No se observaron efectos sobre la fertilidad o el rendimiento reproductivo de machos o hembras en ratas hasta 90 mg/kg/día (lo que corresponde a entre 2,4 y 3,8 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos basada en el ABC).

Los estudios de desarrollo embrionario y fetal en ratas y conejos mostraron microftalmia, así como reducción del tamaño de la órbita (ratas y conejos) y anoftalmia (solo ratas) en las dosis más elevadas (120 mg/kg/día y 100 mg/kg/día, respectivamente). En conejos, también se observó aglosia a partir de 30 mg/kg/día. Los NOAEL para el desarrollo embrionario-fetal fueron de 30 mg/kg/día en ratas y de 10 mg/kg/día en conejos, lo que corresponde aproximadamente a 1,7 y 0,1 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en seres humanos basada en el ABC. Por lo tanto, en base a los datos presentados, se puede concluir que el leniolisib es teratogénico en ratas y conejos y puede representar un posible riesgo clínico.

En el estudio de toxicidad en ratas para el desarrollo pre- y posnatal, se observaron reacciones adversas en la progenie durante el periodo anterior al destete, manifestadas como una menor supervivencia de las crías y un peso persistentemente inferior de las crías que se mantenía después del destete, con dosis maternas de 90 mg/kg/día. Se detectó leniolisib en todas las muestras del estudio de lactancia, y las concentraciones de leniolisib aumentaron en función de la dosis, lo que dio lugar a una concentración aproximadamente 2 a 3 veces superior a la concentración plasmática materna de 10 mg/kg/día a 30 mg/kg/día.

En el estudio con crías de rata de 10 semanas de duración iniciado en animales de 7 días, se observó un aumento de la tasa de mortalidad durante el periodo previo al destete con 90 mg/kg/día (los niveles de ABC medidos tras la primera dosis fueron 9,5 veces superiores a los de la dosis máxima recomendada en seres humanos).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina (E460)
Hipromelosa (E464)
Glicolato sódico de almidón (tipo A)
Estearato de magnesio (E572)
Sílice coloidal anhidra (E551)

Recubrimiento con película del comprimido

Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Talco (E553b)
Polietilenglicol (E1521)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de polietileno de alta densidad con junta de inducción de aluminio y tapón de rosca de polipropileno a prueba de niños.

Cada envase contiene 1 frasco con 60 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2034/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
<p>Estudio de observación de la seguridad posterior a la comercialización (PASS): Con el fin de caracterizar mejor la seguridad y la eficacia y a largo plazo de leniolisib en el tratamiento del síndrome de la fosfoinositida 3-cinasa delta activada (APDS) en adultos y adolescentes a partir de 12 años y con un peso igual o superior a 45 kg, el TAC debe realizar un estudio de observación basado en un registro en pacientes en el que se recojan datos relativos tanto a las variables de seguridad como de eficacia.</p>	<p>Anualmente (con una revisión anual) Informe final del estudio clínico tras 10 años de seguimiento</p>
<p>Con el fin de garantizar un seguimiento adecuado de la seguridad y la eficacia de leniolisib en el tratamiento del APDS en adultos y adolescentes a partir de 12 años y con un peso igual o superior a 45 kg, el TAC debe proporcionar actualizaciones anuales sobre cualquier información nueva relativa a la seguridad y la eficacia de leniolisib.</p>	<p>Anualmente (con una revisión anual)</p>

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Joenja 70 mg comprimidos recubiertos con película
leniolisib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene leniolisib fosfato equivalente a 70 mg de leniolisib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película
60 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Se deben tragar los comprimidos enteros; no se deben partir, triturar ni masticar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2034/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Joenja 70 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Joenja 70 mg comprimidos recubiertos con película
leniolisib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene leniolisib fosfato equivalente a 70 mg de leniolisib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa monohidrato.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película
60 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Uso por vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2034/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

No procede.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Joenja 70 mg comprimidos recubiertos con película leniolisib

▼ Este medicamento está sujeto a un seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted o su hijo empiece a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Joenja y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Joenja
3. Cómo tomar Joenja
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Joenja
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Joenja y para qué se utiliza

Joenja contiene el principio activo leniolisib, que pertenece a un grupo de medicamentos de los denominados inmunoestimulantes (medicamentos que aumentan la capacidad del sistema inmunitario, las defensas naturales del organismo, para combatir infecciones y enfermedades).

Joenja se usa para tratar el síndrome de la fosfoinositida 3-cinasa delta activada (APDS) en adultos y adolescentes a partir de 12 años y con un peso de 45 kg o más. En las personas con APDS, el sistema inmunitario no funciona correctamente, lo que les impide combatir las infecciones.

El principio activo de Joenja, leniolisib, bloquea la activación de una proteína conocida como fosfoinositida 3-cinasa delta (PI3K δ), que interviene en la regulación del sistema inmunitario. En las personas con APDS se produce una actividad excesiva de PI3K δ . Al bloquear esta actividad excesiva de PI3K δ , leniolisib ayuda a normalizar el sistema inmunitario, lo que puede ralentizar la progresión de la enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Joenja

No tome Joenja

- si es alérgico a leniolisib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6, «Contenido del envase e información adicional»).

Advertencias y precauciones

Informe a su médico de inmediato si enferma mientras toma Joenja.

Se han producido infecciones graves y a veces mortales, reacciones cutáneas graves (erupción, picor, descamación de la piel), dificultades respiratorias, diarrea grave o colitis (inflamación de los intestinos) y problemas hepáticos en pacientes que reciben otros inhibidores de la PI3Kδ para el tratamiento de enfermedades distintas al APDS. Estos acontecimientos graves no se han notificado en los estudios clínicos sobre Joenja.

Niños y adolescentes

No administre Joenja a niños menores de 12 años o con un peso inferior a 45 kg, ya que no se dispone de información suficiente acerca de su uso en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Joenja

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos, ya que no se deben tomar junto con Joenja:

Los siguientes medicamentos pueden aumentar el riesgo de efectos adversos con Joenja al incrementar la concentración de Joenja en sangre:

- cobicistat, elvitegravir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir: para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
- curcumina: una planta medicinal para tratar la inflamación
- ciclosporina: para tratar el rechazo de órganos postrasplante
- danoprevir, ombitasvir, paritaprevir: para tratar la hepatitis C (VHC)
- itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol: para tratar infecciones fúngicas
- telitromicina, troleandomicina: para tratar infecciones bacterianas

Los siguientes medicamentos pueden reducir la eficacia de Joenja al disminuir la concentración de Joenja en sangre:

- antiácidos (antiácidos a base de aluminio, magnesio y calcio, bicarbonato de sodio): para la acidez gástrica o la dispepsia debido al exceso de ácido gástrico (ver la sección 3, «Cómo tomar Joenja»)
- avasimiba: para tratar la formación de placas de colesterol en las arterias
- bosentán: para tratar la hipertensión arterial pulmonar (HTP)
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína: para tratar la epilepsia
- efavirenz, etravirina: para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
- mitotano: tratamiento contra el cáncer
- modafinilo: para el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva (narcolepsia)
- nafcilina, rifabutina, rifampicina: para infecciones bacterianas
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*): una fitoterapia para la depresión y los problemas del sueño

Joenja puede aumentar el riesgo de efectos adversos de los siguientes medicamentos al incrementar la concentración de estos en sangre:

- adefovir: para tratar la hepatitis B (VHB)

- baricitinib: para tratar la artritis reumatoide
- bencilpenicilina (penicilina G), cefaclor, ceftizoxima, ciprofloxacino: para las infecciones bacterianas
- bumetanida, furosemida: para liberar de sal (sodio) y agua su organismo
- famotidina: para prevenir y tratar la acidez gástrica o la dispepsia debido al exceso de ácido gástrico
- irinotecán: para el tratamiento del cáncer de colon o de recto
- letermovir: para prevenir la infección por citomegalovirus (CMV)
- metotrexato: tratamiento contra el cáncer
- carboxilato de oseltamivir: para tratar el virus de la gripe
- rosuvastatina, pitavastatina: para reducir el colesterol
- tenofovir: para tratar el VHB y el VIH

Consulte a su médico si no sabe si lo anterior se aplica a su caso.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Su médico le hará una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Joenja.

Embarazo

No se recomienda tomar Joenja durante el embarazo. Los estudios realizados en animales parecen indicar que este medicamento podría causar daños al feto. No hay datos relativos a la seguridad de este medicamento en mujeres embarazadas.

No se recomienda utilizar Joenja en mujeres en edad fértil, a menos que utilicen métodos anticonceptivos de gran eficacia durante el tratamiento y al menos 1 semana después de tomar la última dosis de Joenja. Consulte a su médico acerca de los métodos anticonceptivos adecuados.

Si cree que puede estar embarazada después de comenzar el tratamiento con Joenja, informe a su médico inmediatamente.

Lactancia

Si está en tratamiento con Joenja, no amamante a su hijo. Si está amamantando o planea amamantar, informe a su médico antes de tomar este medicamento, ya que se desconoce si Joenja puede pasar a la leche materna o si esto afectaría a su bebé.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto del leniolisib en la fertilidad humana. Los estudios en animales sugieren un posible riesgo de que Joenja afecte la fertilidad masculina. Informe a su médico antes de tomar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es nula o insignificante.

Joenja contiene lactosa monohidrato

Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Joenja contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo tomar Joenja

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es

Un comprimido de 70 mg dos veces al día, con aproximadamente 12 horas de diferencia en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años que pesen más de 45 kg.

Si se producen vómitos en el plazo de 1 hora después de tomar el comprimido, se debe tomar otro lo antes posible. Si vomita más de 1 hora después de tomar el comprimido, espere y tome la siguiente dosis a su hora programada habitual.

Joenja es solo para su uso por vía oral. Este medicamento puede tomarse con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros; no se deben partir, triturar ni masticar.

Los antiácidos se deben tomar 2 horas antes o 2 horas después de tomar Joenja. Joenja podría interactuar con otros medicamentos (ver sección 2, «Otros medicamentos y Joenja»).

Si toma más Joenja del que debe

Póngase inmediatamente en contacto con su médico o con el servicio de urgencias más cercano para obtener asesoramiento si esto ocurre. Conserve el frasco y este prospecto para que pueda describir fácilmente lo que ha tomado.

Si olvidó tomar Joenja

Si olvida tomar Joenja a su hora habitual, tome el comprimido tan pronto como se acuerde. No tome otro comprimido si olvida tomar una dosis durante más de 6 horas. Espere y tome la siguiente dosis a su hora programada habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Joenja

No deje de tomar este medicamento a menos que su médico le haya indicado que lo haga.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos pueden ocurrir con las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- cefalea
- vómitos
- pérdida del pelo
- aumento de peso
- disminución en la concentración de neutrófilos, un tipo de glóbulo blanco

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- dispepsia (indigestión)
- erupción cutánea
- dermatitis atópica (picor, enrojecimiento y sequedad en la piel de las personas propensas a las alergias)
- cansancio

Frecuencia no conocida (frecuencia que no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- reacción alérgica (hipersensibilidad), lo que incluye picor, enrojecimiento de la piel, urticaria, erupción cutánea, dificultades para respirar o tragar

Otros efectos adversos en adolescentes

Los pacientes adolescentes y adultos manifestaron efectos adversos similares en los estudios clínicos sobre Joenja.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Joenja

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Joenja

- El principio activo es leniolisib. Cada comprimido recubierto con película contiene leniolisib fosfato equivalente a 70 mg de leniolisib.
- Los demás ingredientes son lactosa monohidrato, celulosa microcristalina (E460), hipromelosa (E464), glicolato sódico de almidón (tipo A), estearato de magnesio (E572), sílice coloidal anhidra (E551), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), talco (E553b), polietilenglicol (E1521) (ver en la sección 2 «Joenja contiene lactosa monohidrato» y «Joenja contiene sodio»).

Aspecto del producto y contenido del envase

Joenja son comprimidos de 70 mg recubiertos con película, amarillos, de forma oval, biconvexos, con bordes biselados, con la inscripción «70» en una cara y «LNB» en la otra.

Cada envase contiene 1 frasco con 60 comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de esta enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

CONCLUSIONES SOBRE LA CONCESIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES PRESENTADAS POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **Autorización de comercialización en circunstancias excepcionales**

Teniendo en cuenta la solicitud, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio es favorable para recomendar la concesión de la autorización de comercialización en circunstancias excepcionales tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.