

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Joenja 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab leniolisiibfosfaati koguses, mis vastab 70 mg leniolisiibile.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 241,16 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kollane ovaalne kaksikkumer kaldservadega õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „70“ ja teisel küljel „LNB“ ning mille pikkus on ligikaudu 16 mm, laius 6,3 mm ja paksus 6,0 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Joenja on näidustatud aktiveeritud fosfoinositiid-3-kinaasi delta sündroomi (*activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome*, APDS) raviks täiskasvanutel ning noorukitel alates 12 aasta vanusest kehakaaluga 45 kg või rohkem.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama primaarsete immuunpuudulikkuste ravis kogenud arst.

Annustamine

Soovitav annus on 70 mg leniolisiibi kaks korda ööpäevas ligikaudu 12-tunnise intervalliga. Joenja on näidustatud täiskasvanutele ning 12-aastastele ja vanematele noorukitele, kes kaaluvad 45 kg või rohkem.

Ravi tuleb jätkata seni, kuni täheldatakse ravist saadavat kasu, või kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Unustatud annus

Kui annuse plaanipärasest võtmise ajast on möödunud rohkem kui 6 tundi, ei tohi patsient unustatud annust võtta, vaid peab annuse võtma järgmisel ettenähtud ajal.

Kui patsient oksendab 1 tunni jooksul pärast leniolisiibi võtmist, peab ta võtma võimalikult kiiresti uue leniolisiibi tableti. Kui patsient oksendab rohkem kui 1 tund pärast manustamist, ei tohi ta täiendavat annust võtta.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Leniolisiibi ohutus ja efektiivsus alla 12-aastastel või alla 45 kg kaaluvatel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

65-aastaste ja vanemate patsientide kohta andmed puuduvad. Annuse muutmist eakatel patsientidel ei soovitata.

Neerude funktsiooni langus

Leniolisiibi kasutamist neerude funktsiooni langusega (kreatiniini kliirens (CrCL) 15...89 ml/min) patsientidel ei ole uuritud. Annuse muutmist neerude funktsiooni langusega patsientidel ei soovitata.

Maksa funktsiooni langus

Leniolisiibi kasutamist maksa funktsiooni langusega patsientidel ei ole uuritud. Leniolisiibi kasutamine mõõduka kuni raske maksa funktsiooni langusega (Childi-Pugh' klass B või C) patsientidel ei ole soovitatav.

Manustamisviis

Suukaudne.

Joenjat võib manustada koos toiduga või ilma. Tabletid tuleb tervelt alla neelata. Tablette ei tohi poolitada, purustada ega närida.

Maosisaldise happesust vähendavad ained

Patsientidel, kes kasutavad paikse toimega antatsiide pikaajaliselt, tuleb antatsiidi võtta kas 2 tundi enne või 2 tundi pärast leniolisiibi manustamist (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Immuunsusega seotud kõrvaltoimed

Patsientidel, kes on saanud muid fosfoinositiid-3-kinaasi delta (PI3K δ) inhibiitoreid hematoloogiliste või soliidtuumorite raviks, on esinenud tõsiseid, mõnikord surmaga lõppevaid immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid, nagu rasked infektsioonid, rasked naha kõrvaltoimed (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), pneumoniit, raske kõhulahtisus/koliit ja hepatotoksilisus. Neid tõsiseid nähte ei ole seostatud Joenja kasutamisega APDS-iga patsientidel. Joenja ei ole heaks kiidetud hematoloogiliste ega soliidtuumorite raviks.

Kombinatsioon CYP3A4 inhibiitoritega

Samaaegne ravi tugeva tsütokroom P450 (CYP)3A4 inhibiitoriga suurendas leniolisiibi ekspositsiooni. Leniolisiibi samaaegset kasutamist tugevate CYP3A4 inhibiitoritega tuleb vältida (vt lõik 4.5). Kui on vaja kasutada tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid, on soovitatav ravi Joenjaga katkestada 2 päeva enne CYP3A4 inhibiitori manustamist. Ravi Joenjaga võib uuesti alustada 7 päeva pärast CYP3A4 inhibiitori kasutamise lõpetamist.

Kombinatsioon CYP3A4 indutseerijatega

Samaaegne kasutamine võib vähendada leniolisiibi ekspositsiooni ja seega ka leniolisiibi efektiivsust. Seetõttu tuleb leniolisiibi samaaegset kasutamist tugevate ja mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega vältida (vt lõik 4.5).

Kombinatsioon BCRP inhibiitoritega

Samaaegne kasutamine võib vähendada leniolisiibi ekspositsiooni, mis võib suurendada kõrvaltoimete tekkimise riski. Seetõttu tuleb leniolisiibi samaaegset kasutamist rinnavähi resistentusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) transporterite tugevate inhibiitoritega vältida (vt lõik 4.5).

Kombinatsioon orgaaniliste anioonide transporterite (OAT)P1B1 ja OATP1B3 ning rinnavähi resistentusvalgu (BCRP), substraatidega

Samaaegsel kasutamisel suurendas leniolisiib rosuvastatiini süsteemset kontsentratsiooni 2 korda. Leniolisiibi samaaegset kasutamist ravimitega, mis on nende transporterite substraadid, tuleb vältida (vt lõik 4.5).

Kombinatsioon OAT3 substraatidega

Kitsa terapeutilise indeksiga OAT3 substraatide (nt metotreksaat) kasutamisel tuleb patsienti jälgida kõrvaltoimete suhtes ja kaaluda annuse kohandamist, kui samaaegset manustamist ei ole võimalik vältida (vt lõik 4.5).

UDP-glükuronosüültransferaasi (UGT) 1A1 substraadid

In vitro on leniolisiib UGT1A1 inhibiitor, ja kuigi asjakohast kliinilist koostoimet ei eeldata, tuleb vältida leniolisiibi samaaegset manustamist UGT1A1 substraadiga (vt lõik 4.5).

Maosisaldise happesust vähendavad ained

Patsientidel, kes kasutavad antatsiide pikaajaliselt, tuleb antatsiidi võtta kas 2 tundi enne või 2 tundi pärast Joenja manustamist (vt lõik 4.5).

Reproduktiivtoksilisus

Rasestumisvõimelised naised peavad Joenja võtmise ajal ja 1 nädala jooksul pärast viimast annust kasutama väga efektiivset rasestumisvastast vahendit (vt lõik 4.6). Joenjat ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid. Enne ravi alustamist Joenjaga tuleb rasestumisvõimelisi naisi kontrollida raseduse suhtes.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Laktoosisisaldus

Ravim sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes õhukese polümeerikattega tabletis, see tähendab põhimõtteliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Leniolisiibi farmakokineetikat mõjutavad ravimid

CYP3A4 inhibiitorid

Leniolisiib eritub peamiselt oksüdatiivse metabolismi (peamiselt hüdroksüülimise ja dealküülimise) kaudu CYP-isoensüümide (peamiselt CYP3A4, 95,4%) toimet. Tervete täiskasvanutega läbiviidud uuringus suurendas leniolisiibi ja tugeva CYP3A4 inhibiitori itrakonasooli samaaegne manustamine leniolisiibi ekspositsiooni 2 korda. Leniolisiibi samaaegset kasutamist tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt kobitsistaat, danopreviir, elvitegraviir, indinaviir, itrakonasool, ketokonasool, lopinaviir, ombitasviir, paritapreviir, posakonasool, ritonaviir, sakvinaviir, telitromütsiin, tipranaviir, troleandomütsiin, vorikonasool) tuleb vältida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

CYP3A4 indutseerijad

Leniolisiibi ning tugevate ja mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega ei ole koostoimeuuringuid läbi viidud. Samaaegne kasutamine võib vähendada leniolisiibi ekspositsiooni ja seega ka leniolisiibi efektiivsust. Seetõttu tuleb leniolisiibi samaaegset kasutamist tugevate ja mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega (nt avasimiib, karbamasepiin, mitotaan, fenobarbitaal, fenütoiin, rifabutiin, rifampitsiin, naistepuna, bosentaan, efavirens, etraviriin, modafenliin, naftsilliin) vältida (vt lõik 4.4).

BCRP inhibiitorid

Leniolisiib on BCRP transporterite substraat. Leniolisiibi koostoimeid tugevate BCRP inhibiitoritega ei ole uuritud. Nende samaaegsel kasutamisel võib leniolisiibi ekspositsioon suureneda, mis võib suurendada kõrvaltoimete tekkimise riski. Seetõttu tuleb leniolisiibi samaaegset kasutamist tugevate BCRP inhibiitoritega (nt kurkumiin, tsüklosporiin) (vt lõik 4.4).

Maosisaldise happesust vähendavad ained

Leniolisiibi lahustuvus on pH-st sõltuv, kõrgemate pH väärtuste korral on lahustuvus väiksem. Paikse toimega antatsiide (nt magneesiumi-, alumiiniumi- ja kaltsiumipõhised antatsiidid, naatriumbikarbonaat) tuleb võtta kas 2 tundi enne või 2 tundi pärast leniolisiibi manustamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Ravimid, mille ekspositsiooni leniolisiib muudab

OATP1B1, OATP1B3 ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraadid

Samaaegsel kasutamisel suurendas leniolisiib rosuvastatiini kontsentratsiooni 2 korda. Leniolisiibi samaaegset kasutamist ravimitega, mis on OATP1B1, OATP1B3 ja BCRP substraadid (nt rosuvastatiin, pitavastatiin, letermoviir), tuleb vältida.

OAT3 substraadid

Leniolisiib on OAT3 inhibiitor ja võib suurendada OAT3 substraatide (nt adefoviir, baritsitiniib, bumetaniid, tsefakloor, tseftisoksiim, tsiprofloksatiin, famotidiin, furosemiid, metotreksaat, oseltamiviirkarboksülaat, bensüülpenitsilliin [penitsilliin G], tenofoviir) süsteemset kontsentratsiooni. Samaaegsel kasutamisel suurendas leniolisiib furosemiidi ekspositsiooni 1,4 korda. Leniolisiibi samaaegset kasutamist ravimitega, mis on kitsa terapeutilise indeksiga OAT3 substraadid (nt metotreksaat), tuleb vältida.

UDP-glükuronosüültransferaasi (UGT) 1A1 substraadid

In vitro on leniolisiib UGT1A1 inhibiitor ja kuigi asjakohast kliinilist koostoimet ei eeldata, tuleb vältida leniolisiibi samaaegset manustamist UGT1A1 substraadiga (nt irinotekaan).

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Leniolisiibi manustamine koos etünnüülöstradiooli ja levonorgestreeli sisaldava suukaudse rasestumisvastase vahendi ühekordse annusega suurendas etünnüülöstradiooli ekspositsiooni ligikaudu 30%, kuid see ei mõjutanud levonorgestreeli ekspositsiooni. Etünnüülöstradiooli ekspositsiooni suurenemine ei vähenda tõenäoliselt etünnüülöstradiooli ja levonorgestreeli sisaldava kombineeritud suukaudse rasestumisvastase vahendi efektiivsust.

Lapsed

Koostoitmete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased vahendid naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal Joenjaga ja 1 nädala jooksul pärast viimast annust kasutama väga efektiivset rasestumisvastast vahendit. Loomkatsete leidude põhjal võib leniolisiibi loodet kahjustada (vt lõik 5.3). Enne ravi alustamist Joenjaga tuleb rasestumisvõimelisi naisi kontrollida raseduse suhtes.

Rasedus

Leniolisiibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsetes on leitud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Joenjat ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas leniolisiib ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Loomadel saadud farmakokineetilised/toksikoloogilised andmed on näidanud leniolisiibi eritumist piima (vt lõik 5.3). Riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Joenjaga ravi ajaks tuleb rinnaga toitmine katkestada.

Fertiilsus

Puuduvad andmed leniolisiibi toime kohta inimeste fertiilsusele. Loomkatsetes on leitud toimet isaste loomade reproduktiivorganitele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Leniolisiib ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ravi ajal leniolisiibiga olid peavalu (32%), oksendamine (16%), kehakaalu suurenemine (13%) ja alopeetsia (11%). Kliiniliste uuringute laboriandmete põhjal vähenes 33%-l patientidest neutrofiilide arv.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Leniolisiibi ohutust hinnati 38 APDS-iga noorukil ja täiskasvanud patsiendil, kes osalesid uuringu 2201 platseebokontrolliga osas ja avatud ohutusuuringus. 37 patsienti 38-st said leniolisiibi 70 mg suu kaudu kaks korda ööpäevas vähemalt 60 nädala jooksul ja 84% said seda 108 nädalat või kauem. Leniolisiibiga saadud ravi kestuse mediaan oli ligikaudu 4 aastat ja 10 patsienti kasutasid leniolisiibi kauem kui 5 aastat.

Järgmine kõrvaltoimete loetelu põhineb kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgselt saadud kogemustel. Kõrvaltoimed on loetletud tabelis 1 organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aegajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ning teadmata (ei saa hinnata

olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud esinemissageduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus*	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage
Seedetrakti häired	Oksendamine	Väga sage
	Düspepsia	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia	Väga sage
	Atoopiline dermatiit**	Sage
	Lööve	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Sage
Uuringud	Kehakaalu suurenemine	Väga sage
	Neutrofiilide vähenenud arv	Väga sage

* Ülitundlikkus: sealhulgas sügelus, nahapunetus, nõgestõbi, lööve, hingamis- või neelamisraskus (Joenna turuletulekujärgsest kasutamisest)

** Atoopiline dermatiit: sealhulgas atoopiline dermatiit ja ekseem

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neutrofiilide vähenenud arv

Seitsmel (33%) leniolisiibi saanud patsiendil leiti mööduv neutrofiilide absoluutarv (*absolute neutrophil count*, ANC) vahemikus 500 kuni 1500 rakku/ μ l. Ühelgi patsiendil ei olnud ANC < 500 rakku/ μ l ja neutropeeniaga seotud infektsioonidest ei teatatud. Teatati ühest 3. astme neutrofiilide arvu languse juhust, mida loeti leniolisiibiga seotuks.

Ülitundlikkus

Joenna turuletulekujärgse kasutamise käigus on tuvastatud ülitundlikkusreaktsioone.

Lapsed

Kliinilistes uuringutes raviti leniolisiibiga kolmeteist 12...17-aastast patsienti. Kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskus lastel on eeldatavalt sama mis täiskasvanutel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida toksilisuse nähtude suhtes (vt lõik 4.8). Leniolisiibi üleannustamise ravi koosneb üldistest toetavatest meetmetest, sealhulgas elutähtsate näitajate jälgimisest ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimisest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, teised immunostimulaatorid, ATC-kood: L03AX22

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Leniolisiib inhibeerib selektiivselt PI3K δ -t, blokeerides PI3K δ aktiivse sidumissaidi. Funktsioonitekkkega variandid geenis, mis kodeerib p110 δ katalüütilist allühikut (mille tagajärjeks on APDS1), või funktsioonikaoga variandid p85 α reguloorses allühikus (tagajärjeks APDS2) põhjustavad mõlemad liigaktiivset PI3K δ signaaliülekanne, mis viib fosfatidüülinositol-3,4,5-trifosfaadi tootmise suurenemise ja seejärel proteiinkinaas B fosforüülimiseni (pAkt). Inhibeerides PI3K δ ja vähendades seega PIP3 tootmist, väheneb allavoolu Akt / imetaja rapamütsiini sihtmärgi (*mammalian target of rapamycin*, mTOR) raja liigaktiivsus, mille järel puudulikkused ning B- ja T-rakkude populatsioonide düsregulatsioon normaliseeruvad.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Leniolisiibi efektiivsust hinnati uuringus 2201, mis oli II/III faasi 12-nädalane randomiseeritud pimendatud platseebokontrolliga uuring 31 patsiendil, kellel oli kinnitatud APDS-iga seotud *PIK3CD* või *PIK3RI* patogeenne variant. Patsiendid randomiseeriti 2 : 1 saama kas 70 mg leniolisiibi või platseebot kaks korda ööpäevas. Patsientide uuringueelsed demograafilised näitajad on esitatud tabelis 2.

Tabel 2 Uuringueelsed demograafilised näitajad ja haiguse tunnused algtasemel (uuring 2201)

Demograafilised näitajad ja haiguse tunnused	Leniolisiib 70 mg (N = 21)	Platseebo (N = 10)
Demograafilised näitajad		
Vanus¹ (aastates) keskmine (SD)	22,2 (10,00)	26,7 (13,43)
Vanuserühmad		
< 18, n (%)	8 (38)	4 (40)
(min, max)	(12, 17)	(15, 17)
≥ 18, n (%)	13 (62)	6 (60)
(min, max)	(18, 54)	(18, 48)
Sugu, n (%)		
Mees	11 (52)	4 (40)
Naine	10 (48)	6 (60)
Rass, n (%)		
Aasialane	1 (5)	1 (10)
Mustanahaline	1 (5)	1 (10)
Valgenahaline	18 (86)	7 (70)
Muu	1 (5)	1 (10)
Rahvus, n (%)		
Hispaanlane või ladinaaameeriklane	0	1 (10)
Ei ole hispaanlane ega ladinaaameeriklane	14 (67)	7 (70)
Ei ole esitatud	7 (33)	2 (20)
Haiguse tunnused		
APDS 1 (<i>PIK3CD</i> variant), n (%)	16 (76)	9 (90)
APDS 2 (<i>PIK3RI</i> variant), n (%)	5 (24)	1 (10)
Samaaegsed glükokortikoidid, n (%)	12 (57)	6 (60)
Samaaegne immunoglobuliin G (IgG), n (%)	14 (67)	7 (70)
Varasem rapamütsiini/siroliimuse kasutamine, n (%)	4 (19)	3 (30)

SD – standardhälve

¹Patsiendi vanus –4. uuringu päevast kuni manustamise alustamiseni

Patsientidel oli nodaalne ja/või ekstrapodaalne lümfoproliferatsioon, mida mõõdeti Chesoni meetodil valitud sõlme indekskahjustustena KT või MRT abil ning APDS-iga ühilduvate kliiniliste leidude ja ilmingute (nt anamneesis korduvad oto-sino-pulmonaalsed infektsioonid, elundite düsfunktsioon) alusel. mTOR-i inhibiitorid ja PI3K δ inhibiitorid (selektiivsed või mitteselektiivsed) olid keelatud 6 nädala jooksul enne uuringueelset mõõtmist ja kogu uuringu vältel. Lisaks jäeti uuringust välja

patsiendid, kes olid varem saanud või said ravi B-rakke vähendavate ainetega (nt rituksimab) 6 kuu jooksul enne uuringueelset mõõtmist, välja arvatud juhul, kui B-lümfotsüütide absoluutarv veres oli normaalne. B-rakke vähendavad ained olid kogu uuringu vältel keelatud.

Täiendavad esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid lümfoproliferatsiooni paranemine, mida mõõdeti lümfadenopaatia muutusega uuringueelsest, mõõdetuna indekskahjustuste log10-teisendatud diameetrite korrutiste summana (ingl *sum of product diameters*, SPD), ja immunofenotüübi normaliseerumine, mõõdetuna naiivsete B-rakkude protsendina kõigist B-rakkudest. Tabelis 3 on esitatud täiendavate esmaste tulemusnäitajate tulemused.

Tabel 3. Uuringueelsest toimunud muutuse esmane analüüs 12. nädalal (85. päev)

	Leniolisiib (N = 21)	Platseebo (N = 10)
Indekskahjustuste log10-teisendatud SPD (välja arvatud patsiendid, kellel oli uuringueelselt 0 kahjustust)^a		
n ^b	18	8
Uuringueelne keskmine (SD)	3,03 (0,42)	3,05 (0,39)
Muutus uuringueelsest, vähimruutude keskmine (SE)	−0,30 (0,04)	−0,06 (0,06)
Erinevus vs. platseebo (95% CI)		−0,24 (−0,37; −0,11)
p-väärtus		0,0012
Naiivsete B-rakkude protsent B-rakkude koguarvust (patsiendid, kellel oli uuringueelselt < 48% naiivseid B-rakke)^c		
n ^d	8	5
Uuringueelne ^e keskmine (SD)	27,16 (13,16)	30,51 (7,97)
Muutus uuringueelsest, vähimruutude keskmine (SE)	34,76 (3,08)	−5,37 (3,95)
Erinevus vs. platseebo (95% CI)		40,13 (28,51; 51,75)
p-väärtus		< 0,0001

CI (*confidence interval*)=usaldusvahemik; SD (*standard deviation*)=standardhälve; SE (standard error)=standardviga;

SPD=diameetrite korrutiste summa; vs.=versus; LS-i (*least-squares*) keskmine=vähimruutude keskmine

Märkus. LS-i keskmine muutus uuringueelsest, LS-i keskmine muutuse erinevus uuringueelsest leniolisiibi ja platseebo vahel ning selle p-väärtus saadi kovariatsiooni analüüsi mudelist, mis hõlmas ravi fikseeritud efektina ja log10-teisendatud lähtetaseme SPD-d kovariandina. Nii glükokortikoidide kui ka i.v. Ig kasutamine uuringueelselt lisati kategooriliste (jah/ei) kovariaatidena.

^a Indekskahjustuse suuruse muutust mõõdeti suurimate lümfisõlmede (maksimaalselt 6) log10-teisendatud SPD summana, mis tuvastati Chesoni kriteeriumide kohaselt KT/MRT abil.

^b Analüüsist jäeti igast ravirühmast välja 2 patsienti uuringuplaanist kõrvalekaldumise tõttu ja 1 leniolisiibi saanud patsient, kellel leiti uuringueelselt tuvastatud indekskahjustuse täielik taandumine.

^c Analüüsi kaasati ainult need patsiendid, kellel oli naiivsete B-rakkude protsent uuringueelsega võrreldes vähenenud (määratletud kui alla 48%, mis on kirjanduses kõigis vanustes madalaim väärtus).

^d Analüüsist jäeti igast ravirühmast välja 2 patsienti uuringuplaanist kõrvalekaldumise tõttu, 5 leniolisiibi saanud patsienti ja 3 platseebot saanud patsienti, kellel oli uuringueelselt 48% või rohkem naiivseid B-rakke, 5 leniolisiibi saanud patsienti, kellele ei olnud tehtud 85. päeval mõõtmist, ja 1 leniolisiibi saanud patsient, kellele ei olnud tehtud uuringueelset mõõtmist.

^e Uuringueelne on määratletud kui uuringueelse ja 1. päeva väärtuste aritmeetiline keskmine, kui mõlemad olid saadaval, ning kui ükskõik kumb väärtus puudus, kasutati olemasolevat väärtust.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada leniolisiibiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta APDS-i korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Erandlikud asjaolud

Ravimpreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Leniolisiibi farmakokineetikat on uuritud tervetel uuringus osalejatel ning APDS-iga täiskasvanud ja noorukieas patsientidel. Ravimi tasakaalukontsentratsiooni võib oodata pärast ligikaudu 2...3-päevast ravi leniolisiibiga. Leniolisiibi farmakokineetika on tervetel osalejatel ja APDS-iga patsientidel sarnane.

Imendumine

Platseebokontrolliga ühe ja mitme suureneva annuse uuringus tervetel osalejatel imendus leniolisiib tühja kõhuga kiiresti, aja mediaan maksimaalse plasmakontsentratsioonini (t_{max}) oli umbes 1 tund pärast manustamist. T_{max} saavutati annusest sõltumatult ega muutunud pärast korduvat suukaudset manustamist.

Toidu mõju

Leniolisiibi ühekordse 70 mg annuse manustamine koos suure rasvasisaldusega einega pikendas imendumise kiirust (T_{max}) 3 tundi (0,64 tunnil (tühja kõhuga) 3,51 tunnile (täis kõhuga)) ja C_{max} vähenes keskmiselt 41%, kuid mitte imendumise ulatus (köveraallune pindala, AUC). Toidu mõju leniolisiibi imendumisele ei ole eeldatavalt kliiniliselt oluline (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Leniolisiibi plasmakontsentratsiooni süsteemne langus aja jooksul on biekspponentsiaalne, mis näitab jaotumise viivitust perifeersetes kudedes. Näiv lõplik eliminatsioon $t_{1/2}$ on ligikaudu 10 tundi (hinnang tasakaaluseisundis ravimi väljauhtmise põhjal). Suukaudse jaotusruumala mediaan terminaaalses faasis oli vahemikus 33 l kuni 57 l, mis näitab, et leniolisiibi jaotusruumala on mõõdukas kuni väike. Inimestel on *in vitro* vere/plasma suhe 0,643.

Biotransformatsioon

Leniolisiib metaboliseerus 60% ulatuses maksas, kusjuures CYP3A4 oli kõige domineerivam ensüüm, mis osales leniolisiibi esimeses oksüdatiivses metabolismis (95,4%), vähesel määral osalesid teised ensüümid (3,5% CYP3A5, 0,7% CYP1A2 ja 0,4% CYP2D6). Rekombinantse CYP1A1 tugev aktiivsus viitab selle ensüümi võimalikule osalemisele leniolisiibi biotransformatsioonis ekstrahepaatilistes kudedes. Eritumisteedena ei saa välistada soole sekretsiooni BCRP ja ekstrahepaatilise CYP1A1 kaudu.

Eritumine

70 mg ^{14}C -leniolisiibi suukaudse annuse massibilanss oli 92,5% (standardhälve: 2,3%) 168 tundi pärast manustamist (8. päeva hommik).

^{14}C -leniolisiib eritus peamiselt väljaheidetega (67,0%), samas kui uriiniga eritus ligikaudu 25,5%. Ligikaudu 70% ^{14}C -leniolisiibist väljus 48 tunni jooksul. Kaks korda ööpäevas ligikaudu 12-tunnise intervalliga manustamisel akumulereb leniolisiib ligikaudu 1,4-kordselt tasakaaluseisundi saavutamisel (vahemikus 1,0 kuni 2,2), mis on kooskõlas ligikaudu 7-tunnise efektiivse poolväärtusajaga ($t_{1/2}$).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Süsteemse ravimikontsentratsiooni annusega proportsionaalsuse analüüs (AUC ja maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max})) näitab, et leniolisiibi farmakokineetika on lineaarne mõlema annuse (20 kuni 140 mg annustamisel kaks korda ööpäevas ja üksikannused 10 kuni 400 mg ööpäevas) ja aja puhul.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Leniolisiibi *ex vivo* farmakodünaamikat (pAkt-positiivsete B-rakkude osakaal) hinnati APDS-iga patsientidel individuaalselt annustega 10, 30 ja 70 mg kaks korda ööpäevas 4 nädala jooksul igal annusetasemel. Uuritud annuste vahemikus seostati leniolisiibi kõrgemaid plasmakontsentratsioone üldiselt pAkt-positiivsete B-rakkude suurema vähenemisega ning suuremaid annuseid seostati maksimaalse kontsentratsiooni veidi suurema vähenemisega ja samuti püsivama vähenemisega. Ravi 70 mg leniolisiibiga kaks korda ööpäevas tasakaalukontsentratsiooni juures põhjustab hinnanguliselt pAkt-positiivsete B-rakkude arvu vähenemist aja jooksul keskmiselt ligikaudu 80%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduva annuse toksilisus

Korduva annuse toksilisuse uuringutes täheldatud toimed olid peamiselt seotud leniolisiibi immunomoduleerivate omadustega hemolümfopoeetilises süsteemis ning hiirte, rottide ja ahvide seedetraktis. Leniolisiib põhjustas lümfoides kudedes koguse/aktiivsuse vähenemist ja inhibeeris rottidel T-rakkudest sõltuvat antikehavastust (*T cell dependent antibody response*, TDAR). Immunosupressiooni tulemusena täheldati oportunistlike nahainfektsioonide (rottidel) ja seedetrakti toksilisuse (st hiirtel ja ahvidel põletike/infektsioonide) sagenemist, mis põhjustas rasket kõhulahtisust ja oksendamist (ainult ahvidel). Pikaajalise kasutamise toksilisuse uuringutes rottidel ja ahvidel oli ilma täheldatava toimet tasemel (ingl *no observed effect level*, NOEL) isaste/emaste kombineeritud plasmakontsentratsioon ($AUC_{0-24h,u}$) sarnane inimese ekspositsiooniga terapeutilise annuse korral.

Genotoksilisus ja kantserogeensus

Leniolisiibil ei leitud genotoksilisuse uuringutes mutageenset, klastogeenset ega aneugeenset potentsiaali. Korduvtoksilisuse uuringutes ei leitud kantserogeense potentsiaali ilminguid (nt hüperplaasia/neoplaasia). Leniolisiibi kantserogeense potentsiaali hindamiseks ei ole läbi viidud pikaajalisi loomkatseid.

Reproduktiiv- ja arengutoksilisus

26-nädalases rottidel läbi viidud uuringus korreleerus eesnäärme väiksem kaal mikroskoobi abil tuvastatud sekretsiooni vähenemisega. Selles uuringus ja 10-nädalases noortel rottidel läbi viidud uuringus seostati munandite ja munandimanuse väiksemat massi ning väiksemat spermatoosoidide arvu iduepiteeli ja ümarate spermatiidide vähenemisega ning spermatoosoidide kadumisega. Need histoloogilised leiud ilmneseid vastavalt annuste 90 ja ≥ 40 mg/kg ööpäevas korral (mis vastab 2,4- ja 1,5-kordsele maksimaalsele inimestele soovitatavale annusele AUC põhjal). Annuse kuni 90 mg/kg ööpäevas (mis vastab 2,4- kuni 3,8-kordsele inimestele soovitatavale maksimaalsele annusele AUC põhjal) kasutamisel ei täheldatud toimet isaste ega emaste loomade fertiilsusele ega reproduktiivsusele.

Embrüo ja loote arengu uuringutes rottidel ja küülikutel leiti mikroftalmiat, samuti silmakooja suuruse vähenemist (rottidel ja küülikutel) ja anoftalmiat (ainult rottidel) suurimate annuste (vastavalt 120 ja 100 mg/kg ööpäevas) korral. Küülikutel teatati ka aglossiast alates annusest 30 mg/kg ööpäevas. Embrüo-loote arengu NOEL-id olid rottidel 30 mg/kg ööpäevas ja küülikutel 10 mg/kg ööpäevas, mis vastab ligikaudu 1,7- ja 0,1-kordsele inimestele soovitatavale maksimaalsele annusele AUC põhjal. Seetõttu võib esitatud andmete põhjal järeldada, et leniolisiib on rottidel ja küülikutel teratogeenne ning see võib kujutada endast potentsiaalset kliinilist ohtu.

Rottide pre- ja postnataalses arengutoksilisuse uuringus täheldati emasloomade annuste 90 mg/kg ööpäevas puhul kõrvaltoimeid järglastele võõrutuseelsel perioodil, mis väljendus poegade elumuse vähenemises ja püsivalt väiksemas poegade kaalus pärast võõrutamist. Leniolisiibi tuvastati kõigis imetamise uuringu proovides, kusjuures leniolisiibi kontsentratsioonid suurenesid annusest sõltuvalt,

mille tulemuseks oli kontsentratsioon, mis oli ligikaudu 2 kuni 3 korda kõrgem kui ema plasmakontsentratsioon annusega 10 kuni 30 mg/kg ööpäevas.

10-nädalases noorte rottidega läbi viidud uuringus, mida alustati 7 päeva vanustel loomadel, teatati suremuse suurenemisest võõrutuseelsel perioodil annusega 90 mg/kg ööpäevas (pärast esimest annust mõõdetud AUC tase oli 9,5 korda kõrgem kui inimestele soovitatav maksimaalne annus).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Hüpromelloos (E464)
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Magneesiumstearaat (E572)
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

Tableti õhuke polümeerikate

Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiidmonohüdraat (E172)
Punane raudoksiid (E172)
Talk (E553b)
Polüetüleenglükool (E1521)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist tabletipurgid alumiiniumist pitseerimisketta ja lastekindla polüpropüleenist keeratava korgiga.

Pakendis on 1 tabletipurk 60 tabletiga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2034/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuring. Lenolisiibi pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse edasiseks iseloomustamiseks aktiveeritud fosfoinositiid-3-kinaasi delta sündroomi (APDS) ravis täiskasvanutel ning 12-aastastel ja vanematel noorukitel kehakaaluga 45 kg või rohkem viib müügiloa hoidja läbi registripõhise mittesekkuva uuringu, kogudes andmeid nii ohutuse kui ka efektiivsuse tulemusnäitajate kohta, ja esitab selle tulemused.	Kord aastas (iga-aastase uuesti hindamisega) Lõplik kliinilise uuringu aruanne pärast 10-aastast järelkontrolli
Leniolisiibi ohutuse ja efektiivsuse adekvaatseks jälgimiseks APDS-i ravis täiskasvanutel ning 12-aastastel ja vanematel noorukitel kehakaaluga 45 kg või rohkem esitab müügiloa hoidja üks kord aastas uuendatud teavet võimalike uute andmetega leniolisiibi ohutuse ja efektiivsuse kohta.	Kord aastas (iga-aastase uuesti hindamisega)

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Joenja 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid
leniolisiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab leniolisiibfosfaati koguses, mis vastab 70 mg leniolisiibile.

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosmonohüdraati. Lisateavet lugege infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Tervelt alla neelata. Tablette ei tohi poolitada, purustada ega närida.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2034/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Joenna 70 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VAHETUL SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**TABLETIPURGI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Joenja 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid
leniolisiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab leniolisiibfosfaati koguses, mis vastab 70 mg leniolisiibile.

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosmonohüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2034/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ei kohaldata.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Joenja 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid leniolisiib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist või enne, kui teie laps alustab ravimi võtmist, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Joenja ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Joenja võtmist
3. Kuidas Joenjat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Joenjat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Joenja ja milleks seda kasutatakse

Joenja sisaldab toimeainena leniolisiibi, mis kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse immunostimulaatoriteks (ravimid, mis suurendavad keha loomuliku kaitsemehhanismi, immuunsüsteemi võimet võidelda infektsioonide ja haigustega).

Joenjat kasutatakse aktiveeritud fosfoinositiid-3-kinaasi delta sündroomi (APDS) raviks täiskasvanutel ning noorukitel alates 12 aasta vanusest kehakaaluga 45 kg või rohkem. APDS-i korral inimese immuunsüsteem ei toimi korralikult ja ta ei suuda infektsioonidega võidelda.

Joenjas sisalduv toimeaine leniolisiib blokeerib immuunsüsteemi reguleerimises osaleva valguga fosfoinositiid 3-kinaasi delta (PI3Kδ) aktiveerumist. APDS-i korral on inimesel PI3Kδ liiga aktiivne. PI3Kδ liigse aktiivsuse blokeerimisega aitab leniolisiib immuunsüsteemi normaliseerida, aeglustades sellega potentsiaalselt haiguse progresseerumist.

2. Mida on vaja teada enne Joenja võtmist

Joenjat ei tohi võtta

- kui olete leniolisiibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6 „Pakendi sisu ja muu teave“) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Teatage kohe oma arstile, kui jääte Joenja võtmise ajal haigeks.

Muude haiguste kui APDS-i raviks teisi PI3Kδ inhibiitoreid saanud patsientidel on esinenud tõsisemaid ja mõnikord surmaga lõppevaid infektsioone, raskeid nahareaktsioone (lööve, sügelus, naha koorumine), hingamisprobleeme, rasket kõhulahtisust ja koliiti (soolepõletik). Joenja kliinilistes uuringutes nendest tõsistest nähtudest ei teatatud.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke Joenjat alla 12-aastastele või vähem kui 45 kg kaaluvatele lastele, sest selle kasutamist ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Joenja

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest, sest neid ei tohi koos Joenjaga võtta.

Järgmised ravimid võivad suurendada Joenja kõrvaltoimete tekkimise riski, sest suurendavad Joenja sisaldust veres:

- kobitsistaat, elvitegraviir, indinaviir, lopinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, tipranaaviir – kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni raviks;
- kurkumiin – taimne põletikuvastane ravim;
- tsüklosporiin – kasutatakse elundi siirdamisjärgse äratõuke raviks;
- danopreviir, ombitasviir, paritapreviir – kasutatakse C-hepatiidi (HCV) raviks;
- itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool – kasutatakse seeninfektsioonide raviks;
- telitromütsiin, troleandomütsiin – kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks;

Järgmised ravimid võivad vähendada Joenja toimet, sest vähendavad Joenja sisaldust veres:

- antatsiidid (alumiiniumi-, magneesiumi- ja kaltsiumipõhised antatsiidid, naatriumbikarbonaat) – kõrvetiste või liigsest maohappest tingitud seedehäirete korral (vt lõik 3 „Kuidas Joenjat võtta“);
- avasimiib – kasutatakse kolesterooli naastude tekkimise raviks arterites;
- bosentaan – kasutatakse pulmonaalarteri hüpertensiooni raviks;
- karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin – kasutatakse epilepsia raviks;
- efavirens, etraviriin – kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni raviks;
- mitotaan – vähiravim;
- modafiniil – liigse päevase unisuse (narkolepsia) raviks;
- naftsilliin, rifabutiin, rifampitsiin – bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- naistepuna (*Hypericum perforatum*) – taimne ravim depressiooni ja unehäirete raviks;

Joenja võib suurendada järgmiste ravimite kõrvaltoimete tekkimise riski, sest suurendab nende ravimite sisaldust veres:

- adefoviir – kasutatakse B-hepatiidi (HBV) raviks;
- baritsitiniib – kasutatakse reumatoidartriidi raviks;
- bensüülpenitsilliin (penitsilliin G), tsefakloor, tseftisoksiim, tsiprofloksatsiin – kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- bumetaniid, furosemiid – kasutatakse keha soolast (naatriumist) ja veest vabastamiseks;
- famotidiin – kasutatakse liigsest maohappest põhjustatud kõrvetiste või seedehäirete ennetamiseks ja raviks;
- irinotekaan – käärsoole- või pärasoolevähi raviks;
- letermoviir – tsütomegaloviiruse (CMV) infektsiooni ennetamiseks;

- metotreksaat – vähiravim;
- oseltamiviirkarboksülaad – kasutatakse gripiviiruse raviks;
- rosuvastatiin, pitavastatiin – kolesteroolisisalduse vähendamiseks;
- tenofoviir – kasutatakse HBV ja HIV raviks.

Kui te ei ole kindel, kas eespool esitatud hoiatused puudutavad teid, pidage nõu oma arstiga.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Enne ravi alustamist Joenjaga teeb arst teile rasedustesti.

Rasedus

Joenjat ei tohi kasutada raseduse ajal. Loomkatsete kohaselt võib see ravim kahjustada sündimata last. Selle ravimi ohutuse kohta rasedatel andmed puuduvad.

Rasestumisvõimelised naised, kes ei kasuta ravi ajal ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast Joenja viimase annuse saamist väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, ei tohi Joenjat kasutada. Küsige oma arstilt sobivate rasestumisvastaste meetodite kohta.

Kui arvate, et võite pärast Joenjaga ravi alustamist olla rase, rääkige sellest kohe oma arstile.

Imetamine

Ärge imetage Joenja võtmise ajal. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga. Seda seetõttu, et ei ole teada, kas Joenja võib erituda teie rinnapiima või kas see võib mõjutada teie last.

Fertiilsus

Puuduvad andmed leniolisiibi toime kohta inimeste fertiilsusele. Loomkatsed näitavad, et Joenja võib mõjutada meeste fertiilsust. Pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Joenja sisaldab laktoosmonohüdraati

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Joenja sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab alla 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tableti kohta, st on põhimõtteliselt naatriumivaba.

3. Kuidas Joenjat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Soovitatav annus on

Üks 70 mg tablett kaks korda ööpäevas ligikaudu 12-tunnise intervalliga täiskasvanud ja 12-aastastele või vanematele noorukieas patsientidele, kes kaaluvad rohkem kui 45 kg.

Kui oksendate 1 tunni jooksul pärast tableti võtmist, võtke kohe uus tablett. Kui oksendate rohkem kui 1 tund pärast tableti võtmist, oodake ja võtke järgmine annus tavapärasel ettenähtud ajal.

Joenja on suukaudseks kasutamiseks. Seda ravimit võib võtta koos toiduga või ilma. Tabletid tuleb tervelt alla neelata. Tablette ei tohi poolitada, purustada ega närida.

Võtke antatsiide 2 tundi enne või 2 tundi pärast Joenja võtmist. Joenjal võib olla koostoimeid teiste ravimitega (vt lõik 2 „Muud ravimid ja Joenja”).

Kui te võtate Joenjat rohkem, kui ette nähtud

Kui see juhtub, pöörduge otsekohe oma arsti poole või lähimasse erakorralise meditsiini osakonda. Võtke tabletipurk ja see infoleht endaga kaasa, et saaksite hõlpsasti kirjeldada, mida te võtsite.

Kui te unustate Joenjat võtta

Kui te unustate Joenjat tavalisel ajal võtta, võtke tablett niipea, kui see teile meenub. Kui te unustasite annuse võtmata rohkem kui 6 tundi tagasi, ärge võtke tabletti. Oodake ja võtke järgmine annus tavapärasel ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Joenja võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist, välja arvatud juhul, kui arst on teile seda öelnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimed võivad esineda järgmiste sagedustega.

Väga sage (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- peavalu
- oksendamine
- juuste väljalangemine
- kehakaalu suurenemine
- üht tüüpi vere valgeliblede, neutrofiilide sisalduse vähenemine

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- düspepsia (seedehäire)
- lööve
- atoopiline dermatiit (sügelev, punetav ja kuiv nahk inimesel, kellel esineb allergiaid)
- väsimus

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus), sealhulgas sügelus, nahapunetus, nõgestõbi, lööve, hingamis- või neelamisraskus

Täiendavad kõrvaltoimed noorukitel

Joenja kliinilistes uuringutes olid noorukitel ja täiskasvanud patsientidel sarnased kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Joenjat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja tabletipurgil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Joenja sisaldab

- Toimeaine on leniolisiib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab leniolisiibfosfaati koguses, mis vastab 70 mg leniolisiibile.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos (E460), hüpromelloos (E464), naatriumtärklisglükolaat (tüüp A), magneesiumstearaat (E572), kolloidne veevaba ränidioksiid (E551), titaandioksiid (E171), kollane raudoksiidmonohüdraat (E172), punane raudoksiid (E172), talk (E553b), polüetüleenglükool (E1521) (vt lõik 2 „Joenja sisaldab laktoosi ja naatriumi“).

Kuidas Joenja välja näeb ja pakendi sisu

Joenja 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased, ovaalsed, kaksikkumerad kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrukis „70“ ja teisel küljel „LNB“.

Pakendis on 1 tabletipurk 60 tabletiga.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada selle ravimi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimi kohta saadud kogu uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti veebisaidil <https://www.ema.europa.eu>.

IV LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED MÜÜGILOA ERANDLIKEL TINGIMUSTEL ANDMISE

Euroopa Ravimiameti järeldused:

- **Müügiloa andmine erandlikel tingimustel**

Pärast taotluse arutamist on inimravimite komitee arvamisel, et ravimi riski/kasu suhe on soodne ning seega võib sellele anda müügiloa erandlikel tingimustel, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.