

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Joenja 70 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää leniolisibifosfaattia määrän, joka vastaa 70 mg leniolisibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 241,16 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Keltainen, ovaalinmuotoinen, kaksoiskupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, johon on painettu toiselle puolelle ”70” ja ”LNB” toiselle puolelle. Pituus n. 16 mm, leveys n. 6,3 mm ja paksuus n. 6,0 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Joenja on tarkoitettu aktivoituneen PI3K delta -oireyhtymän (APDS) hoitoon aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla, jotka painavat vähintään 45 kg.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta primaaristen immuunipuutosten hoidosta.

Annostus

Suosittelun annos on 70 mg leniolisibia kaksi kertaa päivässä noin 12 tunnin välein. Joenja on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, jotka painavat vähintään 45 kg.

Hoitoa on jatkettava niin kauan kuin siitä on hyötyä tai kunnes ilmenee toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä.

Jos annos on unohtunut

Jos annos on unohtunut ja se olisi pitänyt ottaa yli 6 tuntia sitten, potilaan ei pidä ottaa väliin jäänyttä annosta ja seuraava annos tulee ottaa normaalin aikataulun mukaan.

Jos oksentelua tapahtuu tunnin kuluessa leniolisibin ottamisesta, potilaan tulee ottaa uusi leniolisibitabletti mahdollisimman pian. Jos oksentelua tapahtuu yli tunnin kuluttua annoksen ottamisesta, potilaan ei tule ottaa uutta annosta.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Leniolisibin turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten tai alle 45 kg painavien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat

Yli 65-vuotiaista potilaista ei ole saatavilla tietoja. Annostuksen muuttamista ei suositella iäkkäille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Leniolisibia ei ole tutkittu potilailla, jotka sairastavat munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 15–89 ml/min). Annostuksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Leniolisibia ei ole tutkittu potilailla, jotka sairastavat maksan vajaatoimintaa. Leniolisibin käyttöä ei suositella potilaille, jotka sairastavat keskivaikeaa tai vakavaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pughin luokka B tai C).

Antotapa

Suun kautta.

Joenjan voi ottaa ruoan kanssa tai ilman. Tabletit tulee niellä kokonaisena. Älä halkaise, murskaa tai pureskele tablettia.

Vatsahappoja neutraloivat aineet

Paikallisesti vaikuttavia antasideja pitkäaikaisesti käyttävien potilaiden tulee ottaa antasidi joko 2 tuntia ennen leniolisibin ottamista tai 2 tuntia sen jälkeen (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Immuunijärjestelmään liittyvät haittatapahtumat

Vakavia, joskus kuolemaan johtavia, immuunijärjestelmään liittyviä haittatapahtumia, kuten vakavia infektioita, vakavia ihon haittatapahtumia, keuhkotulehdusta, vaikeaa ripulia/koliittia ja hepatotoksisuutta, on havaittu potilailla, jotka ovat saaneet muita fosfoinositidi-3-kinaasi-delta (I3Kδ)-estäjiä verisyövän tai kiinteiden syöpäkasvainten hoitoon. Näitä vakavia tapahtumia ei ole liittynyt Joenjan käyttöön APDS-potilailla. Joenjaa ei ole hyväksytty verisyövän tai kiinteiden syöpäkasvainten hoitoon.

Yhdistelmänä CYP3A4:n estäjien kanssa

Samanaikainen hoito voimakkaalla sytokromi P450:n (CYP)3A4:n estäjällä lisäsi altistusta leniolisibille. Samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4-estäjien kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5). Jos voimakkaiden CYP3A4:n estäjien käyttö on tarpeen, on suositeltavaa keskeyttää Joenjan antaminen 2 päivää ennen CYP3A4:n estäjän antamista. Joenjan voi aloittaa uudelleen 7 päivää CYP3A4:n estäjän keskeyttämisen jälkeen.

Yhdistelmänä CYP3A4:n indusorien kanssa

Samanaikainen käyttö voi johtaa pienempään leniolisibialtistukseen, mikä voi heikentää leniolisibin tehoa. Tämän vuoksi leniolisibin samanaikaista käyttöä voimakkaiden ja keskivahvojen CYP3A4-indusorien kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Yhdistelmänä BCRP:n estäjien kanssa

Samanaikainen käyttö voi lisätä leniolisibialtistusta, mikä voi johtaa haittavaikutusten riskin kasvuun. Siksi leniolisibin samanaikaista käyttöä voimakkaiden rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) kuljettajaproteiinin estäjien kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Yhdistelmänä orgaanisten anionien kuljettajaproteiinien (OAT)P1B1:n ja OATP1B3:n sekä rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraattien kanssa

Samanaikaisesti annettuna leniolisibi suurensi rosuvastatiinin systeemisen altistuksen kaksinkertaiseksi. Leniolisibin samanaikaista käyttöä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat näiden kuljettajaproteiinien substraatteja, on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Yhdistelmänä OAT3:n substraattien kanssa

Jos Joenjaa käytetään OAT3:n substraattien kanssa, joiden terapeuttinen leveys on kapea (esim. metotreksaatti), potilaita tulee seurata haittavaikutusten varalta, ja annoksen muuttamista on harkittava, jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää (ks. kohta 4.5).

UDP-glukuronosyylitransferaasi (UGT) 1A1:n substraatit

In vitro leniolisibi on UGT1A1:n estäjä, ja vaikka oleellista kliinistä yhteisvaikutusta ei odoteta tapahtuvan, leniolisibin samanaikaista antoa UGT1A1:n substraatin kanssa tulee välttää (ks. kohta 4.5).

Vatsahappoja neutraloivat aineet

Antasideja kroonisesti käyttävien potilaiden tulee ottaa antasidi joko 2 tuntia ennen Joenjan antamista tai 2 tuntia sen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Lisääntymistoksisuus

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä Joenjan käytön aikana ja yhden viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.6). Joenjan käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä hyvin luotettavaa ehkäisyä. Ennen Joenja-hoidon aloittamista hedelmällisessä iässä olevilta naisilta on varmistettava, etteivät he ole raskaana.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Laktoosisisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen, synnynnäinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule ottaa tätä lääkettä.

Natriumisisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) jokaista kalvopäällysteistä tablettia kohden eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteet, jotka vaikuttavat leniolisibin farmakokinetiikkaan

CYP3A4-estäjät

Leniolisibi poistuu pääasiassa CYP-isoentsyymien (lähinnä CYP3A4:n, 95,4 %) oksidatiivisen metabolian (ensisijaisesti hydroksylaation ja dealkylaation) kautta. Terveillä aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa leniolisibin ja itrakonatsolin (voimakas CYP3A4-estäjä) samanaikainen antaminen johti leniolisibin altistuksen kaksinkertaiseen lisääntymiseen. Leniolisibin käyttöä samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4-estäjän (esim. kobisistaatti, danopreviiri, elvitegraviiri, indinaviiri, itrakonatsoli, ketokonatsoli, lopinaviiri, ombitasviiri, paritapreviiri, posakonatsoli, ritonaviiri, sakinaviiri, telitromysiini, tipranaviiri, troleandomysiini, vorikonatsoli) kanssa tulee välttää (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

CYP3A4-indusorit

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty leniolisibin ja voimakkaiden ja keskivahvojen CYP3A4-indusorien kanssa. Samanaikainen käyttö voi johtaa pienempään leniolisibialtistukseen, mikä voi heikentää leniolisibin tehoa. Tämän vuoksi leniolisibin samanaikaista käyttöä voimakkaiden ja keskivahvojen CYP3A4-indusorien (esim. avasimibi, karbamatsepiini, mitotaani, fenobarbitaali, fenytoiini, rifabutiini, rifampisiini, mäkikuisma, bosentaani, efavirensi, etraviriini, modafiniili, nafsilliini) kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.4).

BCRP:n estäjät

Leniolisibi on BCRP:n kuljettajaproteiinien substraatti. Yhteisvaikutustutkimuksia leniolisibin ja voimakkaiden BCRP:n estäjien kanssa ei ole tehty. Samanaikainen käyttö voi lisätä leniolisibialtistusta, mikä voi johtaa haittavaikutusten riskin kasvuun. Siksi leniolisibin samanaikaista käyttöä voimakkaiden BCRP:n estäjien (esim. kurkumiini, siklosporiini) kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.4).

Vatsahappoja neutraloivat aineet

Leniolisibi osoittaa pH-riippuvaista liukoisuutta siten, että liukoisuus on heikompaa korkeammissa pH-arvoissa. Paikallisesti vaikuttava antasidi (esim. magnesium-, alumiini- ja kalsiumpohjaiset antasidit ja natriumvetykarbonaatti) tulee ottaa joko 2 tuntia ennen leniolisibin ottamista tai 2 tuntia sen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Lääkevalmisteet, joiden altistusta leniolisibi muuttaa

OATP1B1:n, OATP1B3:n ja BCRP:n substraatit

Samanaikaisesti annettuna leniolisibi suurensi rosuvastatiinin altistuksen kaksinkertaiseksi. Leniolisibin samanaikaista käyttöä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat OATP1B1:n, OATP1B3:n ja BCRP:n substraatteja (esim. rosuvastatiini, pitavastatiini, letermoviiri), on vältettävä.

OAT3:n substraatit

Leniolisibi on OAT3:n estäjä ja se voi lisätä OAT3:n substraattien systeemistä altistusta (esim. adefoviiri, barisitinibi, bumetanidi, kefaklori, keftitsoksiimi, siprofloksasiini, famotidiini, furosemidi, metotreksaatti, oseltamiviirin karboksylaatti, bentsyylipenisilliini (penisilliini G), tenofoviiri). Samanaikaisesti annettuna leniolisibi suurensi furosemidin altistuksen 1,4-kertaiseksi. Leniolisibin samanaikaista käyttöä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat OAT3:n substraatteja ja joilla on kapea terapeutinen leveys (esim. metotreksaatti), on vältettävä.

UDP-glukuronosyylitransferaasi (UGT) 1A1:n substraatit

In vitro leniolisibi on UGT1A1:n estäjä, ja vaikka oleellista kliinistä yhteisvaikutusta ei odoteta tapahtuvan, leniolisibin samanaikaista antoa UGT1A1:n substraatin (esim. irinotekaanin) kanssa tulee välttää.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Leniolisibin antaminen etinyyliestradiolia ja levonorgestreelia sisältävän kerta-annoksena annetun, suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen kanssa lisäsi etinyyliestradiolin altistusta noin 30 %:lla ilman vaikutusta

levonorgestreelin altistukseen. On epätodennäköistä, että etinyyliestradiolin altistuksen lisääntyminen heikentäisi etinyyliestradiolista ja levonorgestreelistä koostuvan yhdistelmäehkäisyntehoa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus and imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskaudenehkäisy naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee käyttää erittäin tehokasta ehkäisyvalmistetta Joenja-hoidon aikana ja 1 viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen. Eläinkokeissa tehtyjen havaintojen perusteella leniolisibi voi aiheuttaa sikiövaurioita (ks. kohta 5.3). Ennen Joenja-hoidon aloittamista hedelmällisessä iässä olevilta naisilta on varmistettava, etteivät he ole raskaana.

Raskaus

Tietoja ei ole saatavilla leniolisibin käytöstä raskaana olevilla naisilla. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Joenjan käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä hyvin luotettavaa ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö leniolisibi ja sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet leniolisibin erittyvän maitoon (ks. kohta 5.3). Imetettävään vastasyntyneeseen/vauvaan ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava Joenja-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla leniolisibin vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu vaikutuksia miesten sukuelimiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Leniolisibilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Useimmin raportoituja haittavaikutuksia leniolisibihoidon aikana olivat päänsärky (32 %), oksentelu (16 %), painonnousu (13 %) ja hiustenlähtö (11 %). Kliinisistä tutkimuksista saatujen laboratoriotietojen perusteella 33 prosentilla potilaista havaittiin neutrofiilimäärän vähenemistä.

Taulukko haittavaikutuksista

Leniolisibin turvallisuutta arvioitiin 38 nuorella ja aikuisella potilaalla, jotka sairastavat APDS:ää ja jotka osallistuivat tutkimuksen 2201 lumekontrolloituun osaan ja avoimeen turvallisuustutkimukseen. Kolmekymmentäseitsemän potilasta 38:sta sai leniolisibia 70 mg suun kautta kahdesti päivässä vähintään 60 viikon ajan ja 84 % altistui sille 108 viikon ajan tai pidempään. Leniolisibihoidon mediaanikesto oli suunnilleen 4 vuotta, ja 10 potilasta altistui leniolisibille yli 5 vuoden ajan.

Seuraava haittavaikutusluettelo perustuu kliinisistä tutkimuksista saatuu kokemukseen sekä markkinoilletulon jälkeiseen kokemukseen. Haittavaikutukset on esitetty taulukossa 1

elinjärjestelmäluokittain ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyydet luokitellaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kussakin esiintyvyydenluokassa haittavaikutukset esitetään alenevassa esiintyvyydenjärjestyksessä.

Taulukko 1 Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Immuunijärjestelmän sairaudet	Yliherkkyys*	Tuntematon
Hermosairaudet	Päänsärky	Hyvin yleinen
Ruoansulatuskanavan sairaudet	Oksentelu	Hyvin yleinen
	Dyspepsia	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudosis	Kaljuus	Hyvin yleinen
	Atooppinen dermatiitti**	Yleinen
	Ihottuma	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys	Yleinen
Tutkimukset	Noussut paino	Hyvin yleinen
	Pienentynyt neutrofiilimäärä	Hyvin yleinen

* Yliherkkyys: mukaan lukien kutina, ihon punoitus, nokkosihottuma, ihottuma sekä hengitys- tai nielemisvaikeudet (Joenjan myyntiluvan myöntämisen jälkeisestä käytöstä saatujen tietojen perusteella)

** Atooppinen dermatiitti: mukaan lukien atooppinen dermatiitti ja ekseema

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Pienentynyt neutrofiilimäärä

Seitsemällä (33 %) leniolisibia saaneista potilaista absoluuttinen neutrofiilimäärä (absolute neutrophil count, ANC) laski ohimenevästi arvoon 500–1 500 solua/ μ l. Yhdelläkään potilaalla ei ollut ANC < 500 solua/ μ l, eikä neutropeniaan liittyviä infektoita raportoitu. Yhdessä tapauksessa oli asteen 3 neutrofiilimäärän lasku, jonka tutkija katsoi liittyvän leniolisibiin.

Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktioita on tunnistettu Joenjan markkinoilletulon jälkeisessä käytössä.

Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa leniolisibilla hoidettiin 13 potilasta, jotka olivat iältään 12–17-vuotiaita. Haittavaikutusten esiintyvyyden, tyypin ja vaikeusasteen odotetaan olevan lapsilla samankaltaisia kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen tapauksessa potilasta on seurattava haittavaikutusten merkkien varalta (ks. kohta 4.8). Leniolisibiyliannostuksen hoito koostuu yleisistä tukitoimista, mukaan lukien elintoimintojen tarkkailu sekä potilaan kliinisen tilan havainnointi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, muut immunostimulantit, ATC-koodi: L03AX22

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Leniolisibi estää selektiivisesti PI3K-deltaa estämällä PI3K-deltan aktiivista sitoutumiskohtaa. Gain-of-function-variantit p110δ:n katalyyttista alayksikköä koodaavassa geenissä (mikä johtaa APDS1:een) tai loss-of-function-variantit p85α:aa säätelevässä alayksikössä (mikä johtaa APDS2:een) johtavat molemmat PI3Kδ:n hyperaktiiviseen signaalointiin, mikä johtaa fosfatidylinositoli-3,4,5-trisfosfaatin ja alavirran fosforyloituneen proteiinikinaasi B:n (pAkt) tuotannon lisääntymiseen. Estämällä PI3Kδ:aa, mikä vähentää PIP3:n tuotantoa, alavirran Akt/ rapamysiinin nisäkäskohteen (mTOR) reitin toiminta heikkenee, ja sitä seuraavat B- ja T-solujen populaatioiden puutokset ja säätelyhäiriöt normalisoituvat.

Kliininen teho ja turvallisuus

Leniolisibin tehoa arvioitiin tutkimuksessa 2201, joka oli 12 viikkoa kestävä satunnaistettu, sokkoutettu, lumekontrolloitu vaiheen 2/3 tutkimus 31 potilaalla, joilla oli vahvistettu APDS:ään liittyvä patogeeninen variantti joko *PIK3CD:ssä* tai *PIK3R1:ssä*. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko leniolisibia 70 mg tai lumelääkettä kahdesti päivässä. Potilaiden väestötiedot lähtötilanteessa esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2 Lähtötilanteen väestötiedot ja sairauden ominaisuudet (tutkimus 2201)

Väestötiedot ja sairauden ominaisuudet	Leniolisibi 70 mg (N = 21)	Lumelääke (N = 10)
Väestötiedot		
Ikä¹ (vuosina) keskiarvo (SD)	22,2 (10,00)	26,7 (13,43)
Ikäryhmät		
< 18, n (%)	8 (38)	4 (40)
(Min, maks.)	(12, 17)	(15, 17)
≥ 18, n (%)	13 (62)	6 (60)
(Min, maks.)	(18, 54)	(18, 48)
Sukupuoli, n (%)		
Mies	11 (52)	4 (40)
Nainen	10 (48)	6 (60)
Etninen alkuperä, n (%)		
Aasialainen	1 (5)	1 (10)
Tummaihoisen	1 (5)	1 (10)
Valkoihoisen	18 (86)	7 (70)
Muu	1 (5)	1 (10)
Etnisyys, n (%)		
Espanjalainen tai	0	1 (10)
latinalaisamerikkalainen	14 (67)	7 (70)
Ei espanjalainen tai	7 (33)	2 (20)
latinalaisamerikkalainen		
Ei raportoitu		
Sairauden ominaisuudet		
APDS 1 (<i>PIK3CD</i>-variantti), n (%)	16 (76)	9 (90)
APDS 2 (<i>PIK3R1</i>-variantti), n (%)	5 (24)	1 (10)
Samanaikaiset glukokortikoidit, n (%)	12 (57)	6 (60)
Samanaikainen immunoglobuliini G (IgG), n (%)	14 (67)	7 (70)
Aikaisempi rapamysiinin/sirolimuusin käyttö, n (%)	4 (19)	3 (30)

SD – keskihajonta

¹Potilaan ikä tutkimuksen päivästä -4 ensimmäiseen annokseen saakka

Potilailla oli imusolmukkeiden ja/tai imusolmukkeiden ulkopuolista lymfoproliferaatiota mitattuna Cheson-metodologian valitseman indeksinodaalileesio mukaan TT- tai magneettikuvauksessa, ja kliiniset löydökset ja manifestaatiot olivat yhdenmukaisia APDS:n kanssa (esim. aikaisemmat toistuvat korva-, poskiontelon- ja keuhkotulehdukset, elimen toimintahäiriö). mTOR:n estäjät ja PI3Kδ:n estäjät (selektiiviset tai ei-selektiiviset) olivat kiellettyjä 6 viikon ajan ennen lähtötilannetta ja koko tutkimuksen ajan. Lisäksi tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joita on hoidettu aikaisemmin tai samanaikaisesti B-soluja vähentävällä aineella (esim. rituksimabi) 6 kuukauden sisällä ennen lähtötilannetta, ellei veren absoluuttinen B-lymfosyyttimäärä ollut normaalilla tasolla. B-soluja vähentävät aineet olivat kiellettyjä koko tutkimuksen ajan.

Ensisijaisia päätetapahtumia olivat lymfoproliferaation väheneminen mitattuna muutoksena lähtötilanteesta lymfadenopatiassa mitattuna indeksileesioiden log10-muunnettuna halkaisijan tulojen summana (SDP), ja immunofenotyypin normalisaatio mitattuna naiivien B-solujen prosenttiosuutena B-solujen kokonaismäärästä. Taulukossa 3 esitetään ensisijaisten päätetapahtumien tulokset.

Taulukko 3 Ensisijainen analyysi muutoksesta lähtötilanteesta viikolla 12 (päivä 85)

	Leniolisibi (N = 21)	Lumelääke (N = 10)
Indeksileesioiden log10-muunnettu SPD (poissulkien potilaat, joilla oli 0 leesiota lähtötilanteessa)^a		
n^b	18	8
Lähtötilanteen keskiarvo (SD)	3,03 (0,42)	3,05 (0,39)
Muutos lähtötilanteesta, LS-keskiarvo (SE)	-0,30 (0,04)	-0,06 (0,06)
Ero lumelääkkeeseen (95 % CI)		-0,24 (-0,37; -0,11)
p-arvo		0,0012
Naiivien B-solujen prosenttiosuus B-solujen kokonaismäärästä (potilaat, joilla < 48 % naiiveja B-soluja lähtötilanteessa)^c		
n^d	8	5
Lähtötilanteen ^e keskiarvo (SD)	27,16 (13,16)	30,51 (7,97)
Muutos lähtötilanteesta, LS-keskiarvo (SE)	34,76 (3,08)	-5,37 (3,95)
Ero lumelääkkeeseen (95 % CI)		40,13 (28,51; 51,75)
p-arvo		< 0,0001

CI = luottamusväli; SD = keskihajonta; SE = keskivirhe; SPD = halkaisijan tulojen summa; vs = verrattuna; LS-keskiarvo = pienimpien neliösummien keskiarvo

Huomautus: LS-keskiarvon muutos lähtötasosta, leniolisibin ja lumelääkkeen välisen LS-keskiarvon muutoksen erotus lähtötilanteesta ja sen p-arvo saatiin kovarianssimallin analyysinä hoidon ollessa kiinteä vaikutus ja log10-muunnettun lähtötason SDP:n ollessa kovariaattina. Sekä glukokortikoidien että IV-immunoglobuliinin käyttö lähtötilanteessa sisällytettiin kategoriseksi (kyllä/ei) kovariaatiksi.

^a Muutos indeksileesioissa mitattiin käyttäen suurimpien imusolmukkeiden (enintään 6) log10-muunnettua halkaisijan tulojen summaa, joka tunnistettiin Cheson-kriteerin perusteella TT-/magneettikuvauksessa.

^b Analyysi poissulki 2 potilasta kustakin hoitoryhmästä tutkimussuunnitelman poikkeamien takia ja 1 leniolisibia saavan potilaan, jonka lähtötilanteesta tunnistettu indeksileesio hävisi täydellisesti.

^c Analyysiin otettiin mukaan vain potilaat, joiden naiivien B-solujen prosenttiosuus oli pienentynyt lähtötasossa (määriteltynä alle 48 prosenttina, mikä oli matalin arvo kaikissa ikäryhmissä kirjallisuudessa).

^d Analyysistä suljettiin pois 2 potilasta kustakin hoitoryhmästä tutkimussuunnitelman poikkeaman takia, 5 leniolisibia ja 3 lumelääkettä saavaa potilasta, joilla oli vähintään 48 % naiiveja B-soluja lähtötilanteesta, 5 leniolisibia saavaa potilasta ilman päivän 85 mittausta ja 1 leniolisibia saava potilas, jolla ei ollut lähtötilanteen mittausta.

^e Lähtötilanne määritellään lähtötilanteen ja päivän 1 arvojen aritmeettisena keskiarvona, kun molemmat ovat saatavilla, ja jos toinen arvoista puuttui, käytettiin löytyvää arvoa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset leniolisibin käytöstä APDS:n hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Poikkeukselliset perusteet

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Leniolisibin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä tutkittavilla sekä APDS:ää sairastavilla aikuisilla ja nuorilla potilailla. Vakaat lääkepitoisuudet odotetaan saavutettavan, kun leniolisibihoito on kestänyt noin 2–3 päivää. Leniolisibin farmakokinetiikka on samankaltainen terveillä tutkittavilla ja APDS-potilailla.

Imeytyminen

Lumelääkekontrolloidussa, asteittain kohoavassa yhden ja usean annoksen tutkimuksessa terveillä tutkittavilla leniolisibi imeytyi nopeasti paastotilanteessa, ja mediaanihuippupitoisuus plasmassa ($t_{\max}$) saavutettiin noin tunnin kuluttua annoksesta. $T_{\max}$ vaikutti olevan annoksesta riippumaton, eikä se muuttunut useiden oraalisten annosten jälkeen.

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Leniolisibin 70 mg:n kerta-annoksen antaminen samanaikaisesti runsasrasvaisen aterian yhteydessä viivästytti imeytymisnopeutta ($T_{\max}$) kolmella tunnilla (0,64 h [paasto] – 3,51 h [ateria]) ja heikensi $C_{\max}$ -arvoa keskimäärin 41 prosentilla mutta ei imeytymisen laajuutta (pitoisuus-aikakuvaajan pinta-ala [AUC]). Ruoan vaikutuksen leniolisibin imeytymiseen ei odoteta olevan kliinisesti merkityksellinen (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Leniolisibin plasman pitoisuuden systeeminen hajoaminen ajan kuluessa on biekspotentiaalista, mikä viittaa jakautumisen viivästymiseen perifeerisiä kudoksia kohti edetessä. Ilmeinen lopullinen eliminaatio $t_{1/2}$ on noin 10 tuntia (arvio lääkkeen lopullisesta poistumisesta vakaassa tilassa). Jakautumisen oraalinen mediaanitulavuus terminaalisen vaiheen aikana vaihteli välillä 33–57 l, mikä viittaa siihen, että leniolisibin jakautumistilavuus vaihtelee kohtalaisesta matalaan. Ihmisillä veren ja plasman suhde *in vitro* on 0,643.

Biotransformaatio

Leniolisibi metaboloituu 60-prosenttisesti maksan kautta, ja CYP3A4 on merkittävin (95,4 %) leniolisibin primaariseen oksidatiiviseen metaboliaan osallistuva entsyymi. Muiden entsyymien merkitys on vähäisempää (CYP3A5: 3,5 %; CYP1A2: 0,7 % ja CYP2D6: 0,4 %). Rekombinantin CYP1A1:n voimakas aktiivisuus viittaa tämän entsyymin mahdolliseen osallistumiseen leniolisibin biotransformaatioon maksanulkoisissa kudoksissa. Suoleen erittymistä BRCP:n ja maksanulkoisen CYP1A1:n kautta ei voi poissulkea erittymisreittinä.

Eliminaatio

Oraalisen annoksen 70 mg ^{14}C -leniolisibia massatasapaino oli 92,5 % (keskihajonta: 2,3 %) 168 tuntia annoksen jälkeen (päivän 8 aamu).

^{14}C -leniolisibi erittyi pääasiassa ulosteen kautta (67,0 %), ja virtsaan erittyi noin 25,5 %. Noin 70 % erittyneestä ^{14}C -leniolisibista havaittiin 48 tunnin kuluessa. Kahdesti päivässä annosteltuna noin 12 tunnin välein leniolisibi kertyy noin 1,4-kertaisesti saavuttaen vakaan tilan (1,0–2,2), mikä on yhdenmukaista noin 7 tunnin efektiivisen puoliintumisaajan ($t_{1/2}$) kanssa.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Systeemisen altistuksen annossuhdeanalyysi (AUC ja huippupitoisuus plasmassa [$C_{\max}$]) osoittaa, että leniolisibin farmakokinetiikka on lineaarinen sekä annoksen (20–140 mg kahdesti päivässä ja kerta-annokset 10–400 mg/päivä) että ajan suhteen.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Leniolisibin farmakodynamiikka *ex vivo* (pAkt-positiivisten B-solujen osuus) arvioitiin potilaskohtaisesti 10, 30 ja 70 mg:lla kahdesti päivässä neljän viikon ajan kullakin annostasolla APDS-potilailla. Tutkitulla annosvälillä leniolisibin korkeammat pitoisuudet plasmassa liittyivät yleisesti korkeampaan pAkt-positiivisten B-solujen vähenemiseen ja korkeammat annokset liittyivät hieman suurempaan huipun vähenemiseen sekä pysyvämpään vähenemiseen. Leniolisibi 70 mg -hoidon kahdesti päivässä vakaassa tilassa annettuna arvioidaan saavan aikaan ajan suhteen keskiarvoisen 80 %:n vähenemän pAkt-positiivisissa B-soluissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan annoksen toksisuus

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevista tutkimuksista havaitut vaikutukset kohdistuivat pääasiassa hemolymfopoietiseen järjestelmään liittyen leniolisibin immunomodulatorisiin ominaisuuksiin ja ruoansulatusjärjestelmään hiirillä, rotilla ja apinoilla. Leniolisibi aiheutti vajetta / toiminnan heikkenemistä imukudoksissa ja esti T-soluista riippuvaisen vasta-ainevasteen (TDAR) rotilla. Immunosuppression tuloksena havaittiin opportunististen ihotulehdusten (rotilla) ja ruoansulatuselimistön toksisuuden (ts. tulehdusten/infektioiden hiirillä ja apinoilla) lisääntymistä, mikä johtaa vaikeaan ripuliin ja oksenteluun (vain apinoilla). Kroonista toksisuutta selvittävissä tutkimuksissa rottien ja apinoiden NOAEL-tasoisissa yhdistetty urosten/naaraiden plasma-altistus ($AUC_{0-24h,u}$) oli samankaltainen kuin ihmisten altistus hoitoannoksella.

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Leniolisibi ei osoittanut mutageenista, klastogeenista tai aneugeenista potentiaalia genotoksisuutta selvittävissä tutkimuksissa. Karsinogeenisen potentiaalin löydöksiä (esim. hyperplasia/neoplasia) ei havaittu toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa. Pitkäkestoisia eläintutkimuksia leniolisibin karsinogeenisen potentiaalin arvioimiseksi ei ole tehty.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

26 viikon tutkimuksessa rotilla alhaisemmat prostatapainot liittyivät vähentyneeseen eritykseen mikroskooppisesti havaittuna. Tässä tutkimuksessa ja 10 viikkoa kestäneessä nuorten rottien tutkimuksessa alhaisemmat kivesten ja lisäkivesten painot sekä alhaisempi siittiöiden määrä liittyivät siittiöepiteelin ja pyöreiden spermatidien vähenemiseen ja spermatosyyttien menetykseen. Nämä histologiset löydökset ilmenivät vastaavasti annoksilla 90 ja ≥ 40 mg/kg/vrk (mikä on 2,4- ja 1,5-kertaisesti ihmiselle suositeltu enimmäisannos AUC:n perusteella). Vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen tai lisääntymistoimintaan ei havaittu rotilla annoksella, joka oli enintään 90 mg/kg/vrk (mikä on 2,4–3,8-kertaisesti ihmiselle suositeltu enimmäisannos AUC:n perusteella).

Alkioiden ja sikiöiden kehitystutkimuksissa rotilla ja kaneilla havaittiin mikroftalmiaa sekä pienentynyttä silmäkuopan kokoa (rotat ja hiiret) ja anoftalmiaa (vain rotat) korkeimmilla annostasoilla (120 mg/kg/vrk rotilla ja 100 mg/kg/vrk hiirillä). Kaneilla raportoitiin myös aglossiaa, kun annos oli vähintään 30 mg/kg/vrk. Alkioiden ja sikiöiden kehityksen kannalta NOAEL-tasot olivat 30 mg/kg/vrk rotilla ja 10 mg/kg/vrk kaneilla, mitkä vastaavat noin 1,7- ja 0,1-kertaisesti ihmiselle suositeltua enimmäisannosta AUC:n perusteella. Tämän vuoksi toimitettujen tietojen perusteella voi päätellä, että leniolisibi on teratogeeninen rotilla ja kaneilla, ja siihen voi liittyä mahdollinen kliininen riski.

Pre- ja postnataalisissa kehitystoksisuutta selvittävässä rotilla tehdyissä tutkimuksissa jälkikasvulla todetut haittavaikutukset ennen vieroitusta ilmenivät heikentyneenä poikasten selviytymisenä ja poikasten pysyvästi alhaisempana painona vieroituksen jälkeen. Haittavaikutukset havaittiin emojen annoksella 90 mg/kg/vrk. Leniolisibia havaittiin kaikissa laktaatiotutkimusnäytteissä; leniolisibin pitoisuudet kohosivat annosriippuvaisella tavalla, mikä johtaa jälkeläisellä noin 2–3-kertaa suurempaan pitoisuuteen kuin emon plasmapitoisuus annoksella 10–30 mg/kg/päivä.

10 viikkoa kestäneessä nuorten rottien tutkimuksessa, joka alkoi seitsemän päivän ikäisillä eläimillä, kuolleisuuden lisääntymistä raportoitiin vieroitusta edeltävänä aikana annoksella 90 mg/kg/päivä (ensimmäisen annoksen jälkeen mitatut AUC-tasot olivat 9,5-kertaa ihmiselle suositeltua enimmäisannosta suuremmat).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Hypromelloosi (E464)
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Magnesiumstearaatti (E572)
Vedetön, kolloidinen piidioksidi (E551)

Tabletin kalvopäällyste

Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidimonohydraatti (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Talkki (E553b)
Polyetyleeniglykoli (E1521)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Korkeatiheyksisestä polyeteenistä valmistetut purkit, joissa on alumiini-induktiitiiviste ja lapsiturvallinen kierrettävä polypropeenikorkki.

Jokainen pakkaus sisältää 1 purkin, jossa on 60 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2034/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN
KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA
MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Ei-interventiotutkimus myyntiluvan myöntämisen jälkeen: Jotta leniolisibin pitkän aikavälin turvallisuudesta ja tehosta aktivoituneen PI3K delta -oireyhtymän (APDS) hoidossa aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla, jotka painavat vähintään 45 kg, voidaan saada enemmän tietoa, myyntiluvan haltijan on toteutettava rekisteriin perustuva ei-interventiotutkimus potilailla ja toimitettava sen tulokset, keräten sekä turvallisuuteen että tehoon liittyviä päätetapahtumia.	Vuosittain (vuosittaisen uudelleenarvioinnin yhteydessä) Lopullinen kliininen tutkimusraportti 10 vuoden seurannan jälkeen
Jotta leniolisibin turvallisuutta ja tehoa aktivoituneen PI3K delta -oireyhtymän (APDS) hoidossa aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla, jotka painavat vähintään 45 kg, voidaan seurata asianmukaisesti, myyntiluvan haltijan on toimitettava vuosittain päivitykset kaikista uusista leniolisibin turvallisuutta ja tehoa koskevista tiedoista.	Vuosittain (vuosittaisen uudelleenarvioinnin yhteydessä)

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Joenja 70 mg kalvopäällysteiset tabletit
leniolisibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää leniolisibifosfaattia määrän, joka vastaa 70 mg leniolisibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosimonohydraattia. Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Niele kokonaisena. Älä halkaise, murskaa tai pureskele tablettia.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2034/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Joenja 70 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Joenja 70 mg kalvopäällysteiset tabletit
leniolisibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää leniolisibifosfaattia määrän, joka vastaa 70 mg leniolisibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2034/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Ei oleellinen.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Joenna 70 mg kalvopäällysteiset tabletit leniolisibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tai lapsesi aloittaa tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Joenna on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Joenjaa
3. Miten Joenjaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Joenna -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Joenna on ja mihin sitä käytetään

Joenna sisältää vaikuttavaa ainetta leniolisibia, joka kuuluu lääkeryhmään nimeltä immunostimulantit. Immunostimulantit ovat lääkkeitä, jotka vahvistavat kehon luonnollisen immuunijärjestelmän kykyä torjua infektioita ja tauteja.

Joenjaa käytetään aktivoituneen PI3K delta -oireyhtymän hoitoon aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla, jotka painavat vähintään 45 kg. Aktivoitunutta PI3K delta -oireyhtymää sairastavilla immuunijärjestelmä ei toimi normaalisti, minkä vuoksi he eivät pysty torjumaan infektioita tehokkaasti.

Joenan vaikuttava aine leniolisibi estää fosfoinositidi-3-kinaasi delta (PI3Kδ) -nimisen proteiinin aktivoitumista. Tämä proteiini osallistuu immuunijärjestelmän säätelyyn. Aktivoitunutta PI3K delta -oireyhtymää sairastavilla PI3Kδ:n aktiivisuus on liiallista. Estämällä PI3Kδ:n liiallista aktiivisuutta leniolisibi auttaa normalisoimaan immuunijärjestelmän toimintaa ja voi siten hidastaa taudin etenemistä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Joenjaa

Älä ota Joenjaa

- jos olet allerginen leniolisibilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6 ”Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa”).

Varoitukset ja varotoimet

Kerro heti lääkärille, jos sairastut käyttäessäsi Joenjaa.

Vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita infektioita, vaikeita ihoreaktioita (ihottumaa, kutinaa, ihon kuoriutumista), hengitysongelmia, vaikeaa ripulia tai paksusuolitulehdusta ja maksaongelmia on ilmennyt potilailla, jotka ovat saaneet muita PI3Kδ-estäjiä muiden sairauksien kuin aktivoituneen PI3K delta -oireyhtymän hoitoon. Näitä vakavia tapahtumia ei raportoitu Joenjan kliinisissä tutkimuksissa.

Lapset ja nuoret

Älä anna Joenjaa alle 12-vuotiaille tai alle 45 kg painaville lapsille, koska sitä ei ole tutkittu kyseisessä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Joenja

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai farmaseutille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä niitä ei pidä ottaa Joenjan kanssa:

Seuraavat lääkevalmisteet voivat lisätä Joenjan haittavaikutusten riskiä suurentamalla Joenjan määrää veressä:

- kobisistaatti, elvitegraviiri, indinaviiri, lopinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, tipranaviiri – käytetään HI-virusinfektion hoidossa
- kurkumiini – kasvipööräinen lääke tulehduksen hoitoon
- siklosporiini – käytetään elinsiirron jälkeisen hyljinnän estämiseen
- danopreviiri, ombitasviiri, paritapreviiri – käytetään hepatiitti C:n (HCV) hoidossa
- itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli – käytetään sieni-infektioiden hoidossa
- telitromysiini, troleandomysiini – käytetään bakteeri-infektioiden hoidossa

Seuraavat lääkevalmisteet voivat heikentää Joenjan tehoa vähentämällä Joenjan määrää veressä:

- antasidit (alumiini- ja magnesium- ja kalsiumpohjaiset antasidit, natriumbikarbonaatti) – käytetään närästyksen tai liikahappoisuudesta johtuvan ruoansulatusvaivan hoidossa (ks. kohta 3 ”Miten Joenjaa otetaan”).
- avasimibi – käytetään hoitamaan kolesteroliplakin kertymiä valtimoissa
- bosentaani – käytetään keuhkoverenpainetaudin (PAH) hoidossa
- karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini – käytetään epilepsian hoidossa
- efavirentsi, etraviriini – käytetään HI-virusinfektion hoidossa
- mitotaani – syöpähoito
- modafiniili – liiallisen päiväaikaisen uneliaisuuden (narkolepsian) hoitoon
- nafsilliini, rifabutiini, rifampisiini – bakteeri-infektioihin
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) – rohdosvalmiste masennukseen ja uniongelmiin

Joenja voi lisätä seuraavien lääkeaineiden haittavaikutusten riskiä suurentamalla näiden lääkeaineiden määrää veressä:

- adefoviiri – käytetään hepatiitti B:n (HBV) hoidossa
- barisitinibi – käytetään nivelreuman hoidossa

- bentsyyliipenisilliini (penisilliini G), kefaklori, keftitsoksiimi, siprofloksasiini – bakteeri-infektioihin
- bumetanidi, furosemidi – käytetään poistamaan suolaa (natriumia) ja vettä elimistöstä
- famotidiini – käytetään vatsahappojen aiheuttaman närästyksen tai ruoansulatushäiriöiden ehkäisemisessä ja hoidossa
- irinotekaani – paksu- tai peräsuolen syövän hoitamiseen
- letermoviiri – sytomegalovirus (CMV) -infektioiden ehkäisemiseen
- metotreksaatti – syöpähoito
- oseltamiviirikarboksylaatti – käytetään influenssaviruksen hoidossa
- rosuvastatiini, pitavastatiini – kolesterolin alentamiseen
- tenofoviiri – käytetään HBV:n ja HIV:n hoidossa

Kysy lääkäriltäsi, jos et ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Lääkärisi tekee raskaustestin ennen Joenja-hoidon aloittamista.

Raskaus

Joenjaa ei suositella raskauden aikana. Eläinkokeiden perusteella tämä lääke saattaa vahingoittaa sikiötä. Tietoa ei ole saatavilla tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta raskaana olevilla naisilla.

Joenjaa ei suositella naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos he käyttävät erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vähintään yhden viikon ajan viimeisen Joenja-annoksen jälkeen. Kysy lääkäriltäsi neuvoa sopivista ehkäisymenetelmistä.

Jos uskot olevasi raskaana Joenja-hoidon aloittamisen jälkeen, kerro lääkärillesi välittömästi.

Imetys

Älä imetä käyttäessäsi Joenjaa. Jos imetät tai aiot imettää, kerro siitä lääkärillesi ennen tämän lääkkeen ottamista. Näin on toimittava sen vuoksi, että ei tiedetä, kulkeutuuko Joenja rintamaitoosi tai onko sillä vaikutusta vauvaasi.

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla leniolisibin vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen. Eläinkokeet osoittavat Joenjan aiheuttavan mahdollisen riskin miesten hedelmällisyydelle. Kerro lääkärillesi ennen tämän lääkkeen ottamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Joenja sisältää laktoosimonohydraattia

Jos lääkärisi on kertonut sinulle, että sinulla on intoleranssi joillekin sokereille, ota yhteyttä lääkäriisi ennen tämän lääkkeen ottamista.

Joenja sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Joenjaa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on

Yksi 70 mg:n tabletti kaksi kertaa päivässä, noin 12 tunnin välein, aikuisilla ja nuorilla potilailla, jotka ovat vähintään 12-vuotiaita ja painavat vähintään 45 kg.

Jos oksentelua tapahtuu tunnin kuluessa tabletin ottamisesta, uusi tabletti tulee ottaa välittömästi. Jos oksennat yli tunnin kuluttua tabletin ottamisesta, odota ja ota seuraava annos normaalin aikataulun mukaisesti.

Joenja otetaan suun kautta. Tämän lääkkeen voi ottaa ruoan kanssa tai ilman. Tabletit tulee niellä kokonaisuena. Älä halkaise, murskaa tai pureskele tablettia.

Ota antasidit 2 tuntia ennen Joenjan ottamista tai 2 tuntia sen jälkeen. Joenja saattaa olla yhteisvaikutuksessa muiden lääkkeiden kanssa (ks. kohta 2 ”Muut lääkevalmisteet ja Joenja”).

Jos otat enemmän Joenjaa kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteyttä lääkäriin tai lähimpään ensiapuun saadaksesi apua tässä tilanteessa. Ota pullo ja pakkausseloste mukaan, jotta voit kuvailla helposti, mitä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Joenjaa

Jos unohdat ottaa Joenjaa tavalliseen aikaan, ota tabletti heti kun muistat. Jos unohdat ottaa annoksen ja annoksen ottoajasta on kulunut yli kuusi tuntia, älä ota tablettia. Odota ja ota seuraava annos normaalin aikataulun mukaisesti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Joenjan oton

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista, ellei lääkärisi niin neuvo.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutuksia voi esiintyä seuraavasti:

Hyvin yleinen (yli 1 potilaalla kymmenestä)

- päänsärky
- oksentelu
- hiustenlähtö
- painonnousu
- neutrofilien (valkosolutyypin) määrän väheneminen

Yleinen (enintään 1 potilaalla kymmenestä)

- ruoansulatushäiriö
- ihottuma
- atooppinen dermatiitti (kutiseva, punoittava ja kuiva iho allergioihin taipuvaisilla henkilöillä)
- väsymys

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- allerginen reaktio (yliherkkyys), mukaan lukien kutina, ihon punoitus, nokkosihottuma, ihottuma sekä hengitys- tai nielemisvaikeudet

Muut haittavaikutukset nuorilla

Joenjan kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutukset olivat samankaltaisia nuorilla ja aikuisilla potilailla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekin henkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Joenja -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Joenja sisältää

- Vaikuttava aine on leniolisibi. Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää leniolisibifosfaattia määrän, joka vastaa 70 mg leniolisibia.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa (E460), hypromelloosi (E464), natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), magnesiumstearaatti (E572), vedetön kolloidinen piidioksidi (E551), titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidimonohydraatti (E172), punainen rautaoksidi (E172), talkki (E553b) ja polyetyleeniglykoli (E1521) (ks. kohta 2 ”Joenja sisältää laktoosia ja natriumia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Joenja 70 mg kalvopäällysteinen tabletti on keltainen, ovaalinmuotoinen, kaksoiskupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, johon on painettu toiselle puolelle ”70” ja toiselle puolelle ”LNB”.

Jokainen pakkaus sisältää 1 purkin, jossa on 60 tablettia.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Alankomaat
Puh: +31 (0)71 5247 400

Sverige

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämän lääkkeen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain tämän lääkevalmisteen uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

LIITE IV

EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISESTÄ POIKKEUKSELLISISSA OLOSUHTEISSA

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **Myyntilupa poikkeuksellisissa olosuhteissa**

Käsiteltyään hakemuksen Euroopan lääkevirasto katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee myyntiluvan myöntämistä poikkeuksellisissa olosuhteissa. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).