

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Joenja 70 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient du phosphate de léniolisib équivalent à 70 mg de léniolisib.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 241,16 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé jaune, ovale, biconvexe et biseauté, avec la mention « 70 » gravée sur une face et « LNB » sur l'autre, d'une taille d'environ 16 mm de long, 6,3 mm de large et 6,0 mm d'épaisseur.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Joenja est indiqué dans le traitement du syndrome de la phosphoinositide 3-kinase delta activée (APDS, pour l'anglais *activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome*) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans pesant 45 kg ou plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin qui a de l'expérience dans la prise en charge des déficits immunitaires primaires.

Posologie

La dose recommandée de léniolisib est de 70 mg deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle. Joenja est indiqué chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans pesant 45 kg ou plus.

Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Omission de prise

Si plus de 6 heures se sont écoulées depuis l'horaire habituel de la prise, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée, mais poursuivre le traitement à l'heure prévue pour la prise suivante.

En cas de vomissements dans l'heure qui suit la prise de léniolisib, le patient doit prendre un autre comprimé de léniolisib aussi rapidement que possible. En cas de vomissements plus d'une heure après la prise, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du léniolisib chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 45 kg n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Personnes âgées

Il n'existe pas de données sur les patients âgés de 65 ans et plus. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Atteinte de la fonction rénale

Le léniolisib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine [ClCr] entre 15 et 89 ml/min). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Le léniolisib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'utilisation du léniolisib chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (classe B ou C au score de Child-Pugh) n'est pas recommandée.

Mode d'administration

Médicament par voie orale.

Joenja peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers. Ils ne doivent pas être cassés, écrasés ou mâchés.

Agents réduisant l'acidité gastrique

Chez les patients qui prennent des antiacides à action locale de manière chronique, l'antiacide doit être pris 2 heures avant ou 2 heures après l'administration de léniolisib (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets indésirables à médiation immunitaire

Chez les patients recevant d'autres inhibiteurs de la phosphoinositide 3-kinase delta (PI3Kδ) pour le traitement de cancers hématologiques ou de tumeurs solides, des effets indésirables à médiation immunitaire graves, voire mortels, ont été signalés, par exemple : infections sévères, réactions cutanées sévères, pneumopathie, diarrhée ou colite sévère et hépatotoxicité. Ces effets indésirables graves n'ont pas été observés lors de l'utilisation de Joenja chez des patients atteints d'APDS. Joenja n'est pas approuvé pour le traitement de cancers hématologiques ou de tumeurs solides.

Association avec des inhibiteurs du CYP3A4

Le traitement concomitant par un inhibiteur puissant du cytochrome P450 (CYP)3A4 augmente l'exposition au léniolisib. L'utilisation concomitante de léniolisib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée (voir rubrique 4.5). Si l'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 est nécessaire, il est recommandé d'interrompre Joenja 2 jours avant l'administration de l'inhibiteur du CYP3A4. Joenja peut être repris 7 jours après l'arrêt de l'inhibiteur du CYP3A4.

Association avec des inducteurs du CYP3A4

Leur utilisation concomitante pourrait entraîner une diminution de l'exposition au léniolisib et réduire ainsi son efficacité. Par conséquent, l'utilisation concomitante de léniolisib et d'inducteurs puissants et modérés du CYP3A4 doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Association avec des inhibiteurs de la BCRP

Leur utilisation concomitante pourrait entraîner une augmentation de l'exposition au léniolisib, et donc accroître le risque d'effets indésirables. Par conséquent, l'utilisation concomitante de léniolisib et d'inhibiteurs puissants des transporteurs de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Association avec des substrats de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3 (transporteurs d'anions organiques) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP)

L'administration concomitante de léniolisib a multiplié par 2 l'exposition systémique à la rosuvastatine. L'utilisation concomitante du léniolisib et de médicaments substrats de ces transporteurs doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Association avec des substrats de l'OAT3

Pour les substrats de l'OAT3 ayant une marge thérapeutique étroite (par exemple, méthotrexate), surveiller les patients pour détecter d'éventuels événements indésirables et envisager des ajustements posologiques si la coadministration ne peut être évitée (voir rubrique 4.5).

Substrats de l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT) 1A1

In vitro, le léniolisib est un inhibiteur de l'UGT1A1. Bien qu'aucune interaction cliniquement significative ne soit attendue, l'administration concomitante de léniolisib et d'un substrat de l'UGT1A1 doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Agents réduisant l'acidité gastrique

Chez les patients qui prennent des antiacides de manière chronique, l'antiacide doit être pris 2 heures avant ou 2 heures après l'administration de Joenja (voir rubrique 4.5).

Toxicité pour la reproduction

Les femmes en mesure de procréer doivent utiliser une contraception très efficace lors de la prise de Joenja et pendant 1 semaine après la dernière dose (voir rubrique 4.6). L'utilisation de Joenja n'est pas recommandée pendant la grossesse ainsi que chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode de contraception hautement efficace. Vérifier l'état de grossesse chez les femmes en mesure de procréer avant de commencer le traitement par Joenja.

Excipients à effet notoire

Teneur en lactose

Ce médicament contient du lactose monohydraté. Les patients présentant des troubles héréditaires rares comme une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments affectant la pharmacocinétique du léniolisib

Inhibiteurs du CYP3A4

Le léniolisib est principalement éliminé par métabolisme oxydatif (principalement hydroxylation et désalkylation) par les isoenzymes du CYP (principalement CYP3A4, à 95,4 %). Dans une étude menée chez des adultes en bonne santé, l'administration concomitante de léniolisib et d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné un doublement de l'exposition au léniolisib.

L'utilisation concomitante de léniolisib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, cobicistat, danoprévir, elvitégravir, indinavir, itraconazole, kétoconazole, lopinavir, ombitasvir, paritaprévir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, télithromycine, tipranavir, troléandomycine, voriconazole) doit être évitée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Inducteurs du CYP3A4

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec le léniolisib et des inducteurs modérés à puissants du CYP3A4. Leur utilisation concomitante pourrait entraîner une diminution de l'exposition au léniolisib et réduire ainsi son efficacité. Par conséquent, l'utilisation concomitante de léniolisib et d'inducteurs puissants et modérés du CYP3A4 (par exemple, avasimibe, carbamazépine, mitotane, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifampicine, millepertuis, bosentan, éfavirenz, étravirine, modafénil, nafcilline) doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs de la BCRP

Le léniolisib est un substrat des transporteurs de la BCRP. Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec le léniolisib et des inhibiteurs puissants de la BCRP. Leur utilisation concomitante pourrait entraîner une augmentation de l'exposition au léniolisib, ce qui pourrait accroître le risque d'effets indésirables. Par conséquent, l'utilisation concomitante de léniolisib et d'inhibiteurs puissants de la BCRP (par exemple, curcumine, ciclosporine) doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Agents réduisant l'acidité gastrique

Le léniolisib manifeste une solubilité dépendante du pH, sa solubilité étant plus faible lorsque le pH est élevé. Les antiacides qui agissent de manière locale (par exemple, antiacides à base de magnésium, d'aluminium et de calcium, bicarbonate de sodium) doivent être pris 2 heures avant ou 2 heures après l'administration de léniolisib (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Influence du léniolisib sur l'exposition d'autres médicaments

Substrats des transporteurs BCRP, OATP1B1 et OATP1B3

L'administration concomitante de léniolisib a multiplié par 2 l'exposition à la rosuvastatine.

L'utilisation concomitante du léniolisib et de médicaments substrats de l'OATP1B1, l'OATP1B3 et de la BCRP (par exemple, rosuvastatine, pitavastatine, létermovir) doit être évitée.

Substrats de l'OAT3

Le léniolisib est un inhibiteur de l'OAT3 et peut augmenter l'exposition systémique des substrats de l'OAT3 (par exemple, adéfovir, baricitinib, bumétanide, céfclor, ceftizoxime, ciprofloxacine, famotidine, furosémide, méthotrexate, carboxylate d'oseltamivir, benzylpénicilline [pénicilline G], ténofovir). L'administration concomitante de léniolisib a multiplié par 1,4 l'exposition au furosémide. L'utilisation concomitante de léniolisib et de médicaments substrats de l'OAT3 ayant une marge thérapeutique étroite (par exemple, méthotrexate) doit être évitée.

Substrats de l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT) 1A1

In vitro, le léniolisib est un inhibiteur de l'UGT1A1. Bien qu'aucune interaction cliniquement significative ne soit attendue, l'administration concomitante de léniolisib et d'un substrat de l'UGT1A1 (par exemple, irinotécan) doit être évitée.

Contraceptifs hormonaux

L'administration concomitante de léniolisib avec un contraceptif oral en dose unique contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel entraîne une augmentation de l'exposition à l'éthinylestradiol d'environ 30 %, sans effet sur l'exposition au lévonorgestrel. Il est peu probable que l'augmentation de l'exposition à l'éthinylestradiol réduise l'efficacité d'un contraceptif oral combiné contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez les femmes

Les femmes en mesure de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception très efficaces lors du traitement par Joenja et pendant 1 semaine après la dernière dose. Les études chez l'animal indiquent que le léniolisib peut être nocif pour le fœtus (voir rubrique 5.3). Vérifier l'état de grossesse chez les femmes en mesure de procréer avant de commencer le traitement par Joenja.

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation du léniolisib chez la femme enceinte. Dans les études chez l'animal, une reprotoxicité a été observée (voir rubrique 5.3). L'utilisation de Joenja n'est pas recommandée pendant la grossesse ainsi que chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode de contraception hautement efficace.

Allaitement

On ne sait pas si le léniolisib et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques et toxicologiques issues des études chez l'animal montrent que le léniolisib est excrété dans le lait (voir rubrique 5.3). Il est impossible d'exclure un risque pour les nouveau-nés et nourrissons allaités. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Joenja.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets du léniolisib sur la fertilité humaine. Dans les études chez l'animal, des effets sur les organes génitaux des mâles ont été observés (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le léniolisib n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés lors du traitement par léniolisib sont les céphalées (32 %), les vomissements (16 %), la prise de poids (13 %) et l'alopecie (11 %). D'après les données biologiques issues des études cliniques, 33 % des patients ont présenté une diminution du nombre de neutrophiles.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

La sécurité du léniolisib a été évaluée chez 38 patients adolescents et adultes atteints d'APDS qui ont participé à la partie contrôlée versus placebo de l'étude 2201 ainsi qu'à une étude de sécurité en ouvert. Trente-sept de ces 38 patients ont pris du léniolisib 70 mg deux fois par jour pendant au moins 60 semaines, et 84 % ont été exposés au médicament pendant 108 semaines ou plus. La durée médiane du traitement par léniolisib était d'environ 4 ans ; 10 patients ont été exposés au léniolisib pendant plus de 5 ans.

La liste suivante des effets indésirables est basée sur les données des essais cliniques et sur l'expérience post-commercialisation. Les effets indésirables sont répertoriés dans le tableau 1, par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence.

Tableau 1 Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité*	Indéterminé
Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	Vomissement	Très fréquent
	Dyspepsie	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie	Très fréquent
	Dermatite atopique**	Fréquent
	Éruption cutanée	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Fréquent
Investigations	Poids augmenté	Très fréquent
	Neutrophiles diminués	Très fréquent

* Hypersensibilité : comprend les démangeaisons, la rougeur de la peau, l'urticaire, l'éruption cutanée, et les difficultés à respirer ou à avaler (sur la base de l'utilisation de Joenja après sa mise sur le marché)

** Dermatite atopique : comprend la dermatite atopique et l'eczéma

Description des effets indésirables sélectionnés

Neutrophiles diminués

Sept (33 %) des patients traités par léniolisib ont temporairement présenté une numération absolue des neutrophiles (NAN) comprise entre 500 et 1 500 cellules/ μ l. Aucun patient n'a présenté de NAN < 500 cellules/ μ l et aucune infection associée à la neutropénie n'a été signalée. Un cas de diminution de la numération des neutrophiles de grade 3 considérée comme liée au léniolisib a été signalé.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été identifiées lors de l'utilisation de Joenja après sa mise sur le marché.

Population pédiatrique

Treize patients âgés de 12 à 17 ans ont été traités par le léniolisib dans le cadre des essais cliniques. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables étaient les mêmes que chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'une surveillance afin de détecter tout signe de toxicité (voir rubrique 4.8). Le traitement d'un surdosage de lénolisib consiste en des mesures générales de soutien comprenant la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunostimulants, autres immunostimulants, code ATC : L03AX22

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le lénolisib est un inhibiteur sélectif de la PI3K δ . Il agit en bloquant le site de liaison actif de la PI3K δ . Les variants gain de fonction dans le gène codant la sous-unité catalytique p110 δ (à l'origine de l'APDS1) ou les variants perte de fonction dans la sous-unité régulatrice p85 α (à l'origine de l'APDS2) sont à l'origine d'une hyperactivation de la signalisation PI3K δ , qui entraîne une production accrue de phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate et de protéine kinase B phosphorylée (pAkt) en aval. L'inhibition de la PI3K δ , qui réduit la production de PIP3, diminue l'hyperactivité de la voie Akt/mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères) en aval, ce qui normalise les déficits et dérèglements correspondants dans les populations de lymphocytes B et T.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du lénolisib a été évaluée dans le cadre de l'étude 2201, une étude de phase II/III, randomisée d'une durée de 12 semaines, en aveugle et contrôlée versus placebo, menée chez 31 patients présentant un variant pathogène confirmé de *PIK3CD* ou de *PIK3RI* associée à l'APDS. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir le lénolisib 70 mg ou le placebo deux fois par jour. Les données démographiques des patients à l'inclusion sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 Données démographiques et caractéristiques de la maladie à l'inclusion (étude 2201)

Données démographiques et caractéristiques de la maladie	Léniolisib 70 mg (N = 21)	Placebo (N = 10)
Données démographiques		
Âge¹ moyen (en années ; SD)	22,2 (10,00)	26,7 (13,43)
Catégories d'âge		
< 18, n (%)	8 (38)	4 (40)
(min, max)	(12, 17)	(15, 17)
≥ 18, n (%)	13 (62)	6 (60)
(min, max)	(18, 54)	(18, 48)
Sexe, n (%)		
Hommes	11 (52)	4 (40)
Femmes	10 (48)	6 (60)
Ethnie, n (%)		
Asiatiques	1 (5)	1 (10)
Noirs	1 (5)	1 (10)
Blancs	18 (86)	7 (70)
Autres	1 (5)	1 (10)
Origine, n (%)		
Hispanique ou latino	0	1 (10)
Non hispanique ou latino	14 (67)	7 (70)
Non indiquée	7 (33)	2 (20)
Caractéristiques de la maladie		
APDS 1 (variant <i>PIK3CD</i>), n (%)	16 (76)	9 (90)
APDS 2 (variant <i>PIK3RI</i>), n (%)	5 (24)	1 (10)
Glucocorticoïdes concomitants, n (%)	12 (57)	6 (60)
Immunoglobuline G (IgG) concomitante, n (%)	14 (67)	7 (70)
Administration antérieure de rapamycine/sirolimus, n (%)	4 (19)	3 (30)

SD – écart-type

¹ Âge des patients entre le jour -4 de l'étude et la première administration

Les patients présentaient une lymphoprolifération ganglionnaire ou extra-ganglionnaire, d'après la lésion ganglionnaire de référence sélectionnée selon les critères de Cheson à la TDM ou à l'IRM et des résultats et manifestations cliniques compatibles avec l'APDS (par exemple, antécédents d'infections récurrentes touchant les oreilles, les sinus et les poumons, dysfonctions organiques). L'utilisation d'inhibiteurs de mTOR et de PI3Kδ (sélectifs ou non) était interdite pendant les 6 semaines précédant l'inclusion et tout au long de l'étude. En outre, les patients traités par des agents de déplétion des lymphocytes B (par exemple, rituximab), concomitamment ou dans les 6 mois précédant l'inclusion, ont été exclus de l'étude, sauf si la numération sanguine absolue des lymphocytes B était normale. Les agents de déplétion des lymphocytes B étaient interdits tout au long de l'étude.

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient une amélioration de la lymphoprolifération, déterminée en fonction de la variation par rapport à l'inclusion de la lymphadénopathie, mesurée par la somme des produits des diamètres (SPD) des lésions de référence transformée en log10, ainsi que par la normalisation du phénotype immunitaire mesuré par le pourcentage de lymphocytes B naïfs dans l'ensemble des lymphocytes B. Les résultats des principaux critères d'évaluation sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 Analyse principale de la variation entre l'inclusion et la semaine 12 (jour 85)

	Léniolisib (N = 21)	Placebo (N = 10)
SPD des lésions de référence transformée en log10 (à l'exclusion des patients qui ne présentaient aucune lésion à l'inclusion)^a		
n ^b	18	8
Moyenne à l'inclusion (SD)	3,03 (0,42)	3,05 (0,39)
Variation par rapport à l'inclusion, MME (ET)	- 0,30 (0,04)	- 0,06 (0,06)
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)		- 0,24 (- 0,37 ; - 0,11)
valeur <i>p</i>		0,0012
Pourcentage de lymphocytes B naïfs sur l'ensemble des lymphocytes B (patients présentant < 48 % de lymphocytes B naïfs à l'inclusion)^c		
n ^d	8	5
Moyenne à l'inclusion ^e (SD)	27,16 (13,16)	30,51 (7,97)
Variation par rapport à l'inclusion, MME (ET)	34,76 (3,08)	- 5,37 (3,95)
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)		40,13 (28,51 ; 51,75)
valeur <i>p</i>		< 0,0001

IC = intervalle de confiance; SD = écart-type; ET = erreur-type; SPD = somme des produits des diamètres;

MME = moyenne des moindres carrés

Remarque: La variation de la MME par rapport à l'inclusion, la différence dans la variation de la MME par rapport à l'inclusion entre le léniolisib et le placebo ainsi que la valeur *p* correspondante ont été obtenues sur la base d'un modèle d'analyse de la covariance avec le traitement comme effet fixe et la SPD à l'inclusion transformée en log10 en tant que covariable. Les recours aussi bien aux glucocorticoïdes et aux Ig par IV à l'inclusion étaient inclus comme covariables catégoriques (oui/non).

^a La variation de la taille des lésions de référence a été mesurée à l'aide de la SPD transformée en log10 pour les plus gros ganglions lymphatiques (6 maximum) identifiés selon les critères de Cheson à l'IRM ou la TDM.

^b Deux patients dans chaque groupe de traitement ont été exclus de l'analyse en raison de déviations au protocole, de même qu'un patient sous léniolisib chez qui une résolution complète de la lésion de référence identifiée à l'inclusion a été observée.

^c Seuls les patients présentant un pourcentage réduit de lymphocytes B naïfs à l'inclusion (défini comme inférieur à 48 %, ce qui correspond à la valeur la plus faible relevée dans la littérature pour l'ensemble des groupes d'âge) ont été inclus dans l'analyse.

^d Deux patients de chaque groupe de traitement ont été exclus de l'analyse en raison de déviations au protocole, de même que 5 patients sous léniolisib et 3 patients sous placebo présentant une proportion de lymphocytes B naïfs supérieure ou égale à 48 % à l'inclusion, 5 patients sous léniolisib pour qui la mesure du jour 85 est manquante et 1 patient sous léniolisib pour qui la mesure à l'inclusion est manquante.

^e Les valeurs à l'inclusion sont définies comme la moyenne arithmétique des valeurs mesurées à l'inclusion et au jour 1 lorsque les deux sont disponibles ; en l'absence de l'une des valeurs, la valeur existante était utilisée.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le léniolisib dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique présentant un APDS (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Circonstances exceptionnelles

Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du léniolisib ont été évaluées chez des sujets en bonne santé et chez des patients adultes et adolescents atteints d'APDS. Les concentrations médicamenteuses à l'état d'équilibre devraient être atteintes après environ 2 à 3 jours de traitement par léniolisib. Les propriétés pharmacocinétiques du léniolisib sont similaires pour les participants en bonne santé et ceux atteints d'APDS.

Absorption

Dans une étude contrôlée versus placebo de doses croissantes uniques et multiples menée chez des participants en bonne santé, le léniolisib était rapidement absorbé à jeun, le délai médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale (t_{max}) étant d'environ 1 heure après la prise. Le délai T_{max} semblait indépendant de la dose et ne changeait pas après l'administration de doses orales multiples.

Effets de l'alimentation

La prise d'une dose unique de 70 mg de léniolisib en même temps qu'un repas riche en lipides a retardé la vitesse d'absorption (T_{max}) d'environ 3 heures (0,64 h à jeun contre 3,51 h après le repas) et a entraîné une diminution de la C_{max} de 41 % en moyenne, mais pas l'ampleur de l'absorption (aire sous la courbe [ASC]). L'impact de la nourriture sur l'absorption du léniolisib n'est pas considéré comme cliniquement significatif (voir rubrique 4.2).

Distribution

La diminution systémique de la concentration plasmatique du léniolisib dans le temps est bi-exponentielle, indiquant une distribution retardée vers les tissus périphériques. La $t_{1/2}$ apparente d'élimination terminale est d'environ 10 heures (estimation pour l'élimination du médicament à partir de l'état d'équilibre). Après une administration par voie orale, le volume de distribution médian pendant la phase terminale allait de 33 l à 57 l, ce qui indique que le léniolisib présente un volume de distribution modéré à faible. Chez l'humain, le rapport sang/plasma in vitro est de 0,643.

Biotransformation

Le léniolisib est métabolisé à 60 % par le foie, le principal enzyme impliqué dans le métabolisme oxydatif principal du léniolisib étant le CYP3A4 (95,4 %), avec une contribution mineure d'autres enzymes (CYP3A5 [3,5 %], CYP1A2 [0,7 %] et CYP2D6 [0,4 %]). L'activité importante du CYP1A1 recombinant suggère que cet enzyme joue peut-être un rôle dans la biotransformation du léniolisib dans les tissus extra-hépatiques. La sécrétion intestinale par la BCRP et le CYP1A1 extra-hépatique ne peut être exclue comme voie d'excrétion possible.

Élimination

Le bilan massique d'une dose orale de 70 mg de ^{14}C -léniolisib était de 92,5 % (écart-type : 2,3 %) 168 heures après la prise (matin du jour 8).

Le ^{14}C -léniolisib était excrété principalement avec les selles (67,0 %), tandis que l'excrétion avec l'urine était d'environ 25,5 %. Le ^{14}C -léniolisib était récupéré à environ 70 % dans les 48 heures. Lors d'une administration deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle, le léniolisib s'accumule jusqu'à être multiplié par environ 1,4 et atteindre son état d'équilibre (plage de 1,0 à 2,2), ce qui correspond à une demi-vie effective ($t_{1/2}$) d'environ 7 heures.

Linéarité et non-linéarité

L'analyse de l'exposition systémique au médicament proportionnellement à la dose (ASC et concentration plasmatique maximale [C_{max}]) indique que les propriétés pharmacocinétiques du léniolisib sont linéaires, aussi bien par rapport à la dose (20 à 140 mg deux fois par jour et doses uniques de 10 à 400 mg/jour) qu'au temps.

Relations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Les propriétés pharmacodynamiques *ex vivo* du léniolisib (proportion de lymphocytes B positifs pour pAkt) ont été évaluées de façon intra-individuelle à des doses de 10, 30 et 70 mg deux fois par jour, pendant 4 semaines à chaque dose, chez des patients atteints d'APDS. Dans la plage posologique étudiée, les concentrations plasmatiques les plus élevées de léniolisib s'associaient généralement à une réduction plus importante des lymphocytes B positifs pour pAkt; les doses plus élevées s'associaient à une diminution légèrement plus marquée ainsi qu'à une réduction plus soutenue. Il est estimé que le traitement par léniolisib 70 mg deux fois par jour à l'état d'équilibre devrait entraîner une réduction, pondérée en fonction du temps, des lymphocytes B positifs pour pAkt d'environ 80 %.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité en administration répétée

Les effets observés dans les études de toxicologie en administration répétée chez la souris, le rat et le singe affectaient principalement le système hémato-lympho-poïétique en lien avec les propriétés immunomodulatrices du léniolisib ainsi que le tractus gastro-intestinal. Le léniolisib entraînait une déplétion/une baisse d'activité dans les tissus lymphoïdes, ainsi qu'une inhibition de la réponse des anticorps dépendante des lymphocytes T chez le rat. L'immunosuppression a résulté en une augmentation des infections cutanées opportunistes (chez le rat) et de la toxicité gastro-intestinale (à savoir, inflammation et infections chez la souris et le singe) associée à des diarrhées et vomissements sévères (singé uniquement). Dans les études de toxicité chronique menées chez le rat et le singe, à la dose sans effet nocif observé (DSENO), l'exposition plasmatique aussi bien chez les mâles que chez les femelles (ASC_{0-24h,u}) était similaire à l'exposition humaine à la dose thérapeutique.

Génotoxicité et cancérogénicité

Dans les études de génotoxicité, le léniolisib n'a pas montré de potentiel mutagène, clastogène ou aneugène. Aucun signe de potentiel cancérogène (par exemple hyperplasie/néoplasie) n'a été observé dans les études de toxicité en administration répétée. Aucune étude à long terme sur l'animal n'a été menée pour évaluer le potentiel cancérogène du léniolisib.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Dans une étude de 26 semaines chez le rat, une diminution du poids de la prostate associée à une diminution des sécrétions a été observée au microscope. Dans cette étude ainsi que dans une étude de 10 semaines chez le rat juvénile, une diminution du poids des testicules et de l'épididyme ainsi qu'un nombre inférieur de spermatozoïdes étaient liés à des pertes d'épithélium germinale, des spermatides ronds et une perte de spermatocytes. Ces résultats histologiques ont été observés à des doses de 90 et ≥ 40 mg/kg/jour, respectivement (soit 2,4 et 1,5 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain calculée en fonction de l'ASC). Chez le rat, aucun effet sur la fertilité ou les performances reproductives n'a été observé tant chez les mâles que les femelles à des doses allant jusqu'à 90 mg/kg/jour (soit 2,4 à 3,8 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain calculée en fonction de l'ASC).

Les études de développement embryonnaire et fœtal réalisées chez le rat et le lapin ont montré une microphtalmie, une baisse de la taille de l'orbite (rat et lapin) et une anophtalmie (rat uniquement) aux doses les plus élevées (120 et 100 mg/kg/jour, respectivement). Chez le lapin, des aglossies ont également été signalées à partir de 30 mg/kg/jour. Les DSENO pour le développement embryofœtal étaient de 30 mg/kg/jour chez le rat et de 10 mg/kg/jour chez le lapin, soit respectivement environ 1,7 et 0,1 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain calculée en fonction de l'ASC. Par conséquent, à la lumière des données présentées, il est possible de conclure que le léniolisib est tératogène chez le rat et le lapin et qu'il pourrait représenter un risque clinique potentiel.

Dans une étude de la toxicité pour le développement pré- et post-natal chez le rat, les effets indésirables sur la progéniture non sevrée, qui se sont manifestés sous la forme d'une diminution de la survie des petits et d'un poids inférieur tout au long du sevrage, ont été observés à des doses maternelles de 90 mg/kg/jour. Le léniolisib a été détecté dans tous les échantillons des études de lactation. La concentration de léniolisib augmentait de manière dose-dépendante, atteignant une concentration environ 2 à 3 fois supérieure à la concentration plasmatique chez la mère à des doses allant de 10 à 30 mg/kg/jour.

Dans l'étude de 10 semaines chez le rat juvénile, initiée chez des animaux âgés de 7 jours, une augmentation du taux de mortalité a été constatée avant le sevrage à une dose de 90 mg/kg/jour (les niveaux d'ASC mesurés après la première dose équivalaient à 9,5 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline (E460)
Hypromellose (E464)
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Stéarate de magnésium (E572)
Silice colloïdale anhydre (E551)

Pelliculage du comprimé

Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer monohydraté jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Talc (E553b)
Polyéthylène glycol (E1521)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en polyéthylène haute densité avec film en aluminium scellé par induction et bouchon en polypropylène dévissable avec sécurité enfant.

Chaque emballage contient 1 flacon de 60 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2034/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation:

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail Web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES

Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes:

Description	Date
Étude de sécurité après autorisation (PASS) non interventionnelle : afin de caractériser plus précisément la sécurité et l'efficacité à long terme du léniolisib dans le traitement du syndrome de la phosphoinositide 3-kinase delta activée (APDS) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans pesant 45 kg ou plus, le titulaire de l'AMM mènera et soumettra les résultats d'une étude non interventionnelle basée sur un registre , recueillant à la fois des critères d'évaluation de sécurité et d'efficacité.	Annuellement (avec réévaluation annuelle) CSR définitif après le suivi de 10 ans
Afin d'assurer une surveillance appropriée de la sécurité et de l'efficacité du léniolisib dans le traitement de l'APDS chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans pesant 45 kg ou plus, le titulaire de l'AMM transmettra chaque année les informations actualisées relatives à la sécurité et l'efficacité du léniolisib.	Annuellement (avec réévaluation annuelle)

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Joenja 70 mg, comprimés pelliculés
léniolisib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient du phosphate de léniolisib équivalent à 70 mg de léniolisib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose monohydraté. Pour plus d'informations, se référer à la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Médicament par voie orale.
Les comprimés doivent être avalés en entier. Ils ne doivent pas être divisés, écrasés ou mâchés.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2034/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Joenja 70 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D incluant l'identifiant unique

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE ÉTIQUETTE DU FLACON
--

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Joenja 70 mg, comprimés pelliculés
léniolisib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient du phosphate de léniolisib équivalent à 70 mg de léniolisib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

Médicament par voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS
--

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE
--

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2034/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Sans objet.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

B. NOTICE

Notice: informations à l'intention des patients

Joenja 70 mg, comprimés pelliculés léniolisib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Pour déclarer les effets indésirables, voir la fin de la rubrique 4.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament ou de le donner à votre enfant, car elle contient des informations importantes pour vous.

- - Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Joenja et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Joenja
3. Comment prendre Joenja
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Joenja
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Joenja et dans quels cas est-il utilisé

La substance active de Joenja est le léniolisib, qui appartient à un groupe de médicaments appelés « immunostimulants » (médicaments qui renforcent la capacité du système immunitaire, les défenses naturelles de l'organisme, pour lutter contre les infections et les maladies).

Joenja est indiqué dans le traitement du syndrome de la phosphoinositide 3-kinase delta activée (APDS, de l'anglais *activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome*) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans pesant 45 kg ou plus. Chez les personnes atteintes d'APDS, le système immunitaire ne fonctionne pas correctement, ce qui les rend incapables de lutter contre les infections.

La substance active du Joenja, le léniolisib, bloque l'activation d'une protéine connue sous le nom de « phosphoinositide 3-kinase delta » (PI3Kδ), qui est impliquée dans la régulation du système immunitaire. Chez les personnes atteintes d'APDS, on observe une activité excessive de la PI3Kδ. En bloquant l'activité excessive de la PI3Kδ, le léniolisib contribue à normaliser le système immunitaire, ralentissant ainsi potentiellement la progression de la maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Joenja

Ne prenez jamais Joenja

- si vous êtes allergique au léniolisib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 « Contenu de l'emballage et autres informations »).

Avertissements et précautions

Prévenez immédiatement votre médecin si vous tombez malade pendant que vous prenez Joenja.

Chez des patients recevant d'autres inhibiteurs de la PI3Kδ dans le cadre du traitement d'affections autres que l'APDS, des effets graves, parfois mortels, ont été observés : infections, réactions cutanées (éruptions, démangeaisons, desquamations cutanées), difficultés respiratoires, diarrhée ou colite sévère (inflammation des intestins) et problèmes de foie. Ces événements graves n'ont pas été rapportés dans les essais cliniques sur Joenja.

Enfants et adolescents

Ne pas donner Joenja à des enfants de moins de 12 ans ou pesant moins de 45 kg, car il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Joenja

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants, car ils ne doivent pas être pris avec Joenja :

Les médicaments suivants peuvent augmenter le risque d'effets indésirables de Joenja en augmentant sa concentration dans le sang :

- cobicistat, elvitégravir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir – utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- curcumine – une plante médicinale utilisée contre l'inflammation
- ciclosporine – utilisée pour traiter le rejet d'organe après une transplantation
- danoprévir, ombitasvir, paritaprévir – utilisés pour traiter l'hépatite C (VHC)
- itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole – utilisés pour traiter les infections fongiques
- télithromycine, troléandomycine – utilisées pour traiter les infections bactériennes

Les médicaments suivants peuvent réduire l'efficacité de Joenja en diminuant sa concentration dans le sang :

- antiacides (antiacides à base d'aluminium, de magnésium et de calcium, bicarbonate de sodium) – utilisés contre les brûlures d'estomac ou l'indigestion dues à un excès d'acide dans l'estomac (voir rubrique 3, « Comment prendre Joenja »)
- avasimibe – utilisé pour traiter l'accumulation de plaques de cholestérol dans les artères
- bosentan – utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
- carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne – utilisés pour traiter l'épilepsie
- efavirenz, étravirine – utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- mitotane – utilisé dans le traitement du cancer
- modafinil – utilisé pour le traitement de la somnolence excessive en journée (narcolepsie)
- nafcilline, rifabutine, rifampicine – utilisés contre les infections bactériennes
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*) – une plante médicinale utilisée contre la dépression et les troubles du sommeil

Joenja peut augmenter le risque d'effets indésirables des médicaments suivants en augmentant leur concentration dans le sang :

- adéfovir – utilisé pour traiter l’hépatite B (VHB)
- baricitinib – utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde
- benzylpénicilline (pénicilline G), céfaclor, ceftizoxime, ciprofloxacine – contre les infections bactériennes
- bumétanide, furosémide – utilisés pour éliminer le sel (sodium) et l’eau du corps
- famotidine – utilisée pour prévenir et traiter les brûlures d’estomac ou l’indigestion dues à un excès d’acide dans l’estomac
- irinotécan – utilisé pour le traitement du cancer rectal ou du cancer du côlon
- létermovir – utilisé pour la prévention des infections par le cytomégalovirus (CMV)
- méthotrexate – traitement du cancer
- carboxylate d’oseltamivir – utilisé pour traiter le virus de la grippe
- rosuvastatine, pitavastatine – utilisées pour la réduction du taux de cholestérol
- ténofovir – utilisé pour traiter le virus de l’hépatite B et le virus de l’immunodéficience humaine

Si vous ne savez pas avec certitude si ce qui précède vous concerne, consultez votre médecin.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, ou si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Votre médecin effectuera un test pour vérifier si vous êtes enceinte avant de commencer le traitement par Joenja.

Grossesse

Joenja n’est pas recommandé pendant la grossesse. Les études chez l’animal suggèrent que ce médicament peut être nocif pour le fœtus. Il n’existe aucune information concernant la sécurité de ce médicament chez les femmes enceintes.

Joenja n’est pas recommandé chez les femmes en mesure de procréer, sauf si elles utilisent une méthode de contraception très efficace pendant leur traitement et pendant au moins 1 semaine après la dernière dose de Joenja. Adressez-vous à votre médecin pour connaître les méthodes de contraception adaptées.

Si vous pensez être enceinte après avoir commencé le traitement par Joenja, avertissez immédiatement votre médecin.

Allaitement

N’allaitez pas pendant que vous prenez Joenja. Si vous allaitez ou prévoyez d’allaiter, parlez-en avec votre médecin avant de prendre ce médicament. En effet, on ne sait pas si Joenja passe dans le lait maternel et si cela pourrait nuire à votre enfant.

Fertilité

Aucune donnée n’est disponible concernant les effets du léniolisib sur la fertilité humaine. Les études menées chez les animaux suggèrent que Joenja est susceptible d’affecter la fertilité masculine. Parlez-en avec votre médecin avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament n’a aucun effet ou un effet négligeable sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Joenja contient du lactose monohydraté.

Si votre médecin vous a indiqué que vous aviez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Joenja contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement «sans sodium».

3. Comment prendre Joenja

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

La dose recommandée est de

Un comprimé de 70 mg deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle, chez les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans et pesant plus de 45 kg.

En cas de vomissements dans l'heure qui suit la prise du comprimé, prenez immédiatement un autre comprimé. En cas de vomissements plus d'une heure après la prise du comprimé, ne reprenez pas de comprimé et prenez la dose suivante à l'heure prévue.

Joenja est destiné à l'usage oral. Ce médicament peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers. Ils ne doivent pas être cassés, écrasés ou mâchés.

Prenez les antiacides 2 heures avant ou 2 heures après la prise de Joenja. Joenja peut interagir avec d'autres médicaments (voir sous la rubrique 2, « Autres médicaments et Joenja »).

Si vous avez pris plus de Joenja que vous n'auriez dû

Si cela arrive, contactez immédiatement votre médecin ou le Samu pour demander conseil. Gardez le flacon et cette notice à portée de main pour pouvoir facilement décrire ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre Joenja

Si vous oubliez de prendre Joenja à l'heure habituelle, prenez votre comprimé dès que vous vous en souvenez. Ne prenez pas de comprimé si plus de 6 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de la prise. Attendez et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Joenja

N'arrêtez pas de prendre ce médicament, sauf si votre médecin vous a indiqué de le faire.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables peuvent se produire aux fréquences suivantes :

Très fréquents (peuvent toucher plus d'une personne sur 10)

- maux de tête
- vomissement
- perte de cheveux ou de poils
- prise de poids
- diminution des taux de neutrophiles, un type de globules blancs

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à une personne sur 10)

- dyspepsie (indigestion)
- éruption cutanée

- dermatite atopique (démangeaisons, rougeur et sécheresse de la peau chez les personnes sujettes aux allergies)
- fatigue

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles)

- réaction allergique (hypersensibilité), y compris des démangeaisons, une rougeur de la peau, de l'urticaire, une éruption cutanée, et des difficultés à respirer ou à avaler

Effets indésirables supplémentaires chez les adolescents

Les effets indésirables observés chez les adolescents étaient similaires à ceux observés chez les adultes dans les essais cliniques sur Joenja.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement par le biais [du système national de déclaration décrit en annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

5. Comment conserver Joenja

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Joenja

- La substance active est le lénolisib. Chaque comprimé pelliculé contient du phosphate de lénolisib équivalent à 70 mg de lénolisib.
- Les autres composants sont les suivants : lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460), hypromellose (E464), glycolate d'amidon sodique (type A), stéarate de magnésium (E572), silice colloïdale anhydre (E551), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer monohydraté jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), talc (E553b), polyéthylène glycol (E1521) (voir sous la rubrique 2 « Joenja contient du lactose monohydraté » et « Joenja contient du sodium »).

Comment se présente Joenja et contenu de l'emballage extérieur

Joenja 70 mg se présente sous la forme de comprimés pelliculés jaunes, ovales, biconvexes au bord biseauté, avec la mention « 70 » gravée sur une face et « LNB » sur l'autre.

Chaque emballage contient 1 flacon de 60 comprimés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malte

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Irlande

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Web de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE IV

CONCLUSIONS RELATIVES A LA DELIVRANCE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DANS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES, PRESENTEES PAR L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à:

- **Autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.