

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Joenja 70 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 70 mg leniolisiba u obliku leniolisibfosfata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 241,16 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Žuta, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta sa zakošenim rubovima, s utisnutom oznakom „70” na jednoj i oznakom „LNB” na drugoj strani, približne duljine 16 mm, širine 6,3 mm i debljine 6,0 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Joenja indiciran je za liječenje sindroma aktivirane fosfoinozimid 3-kinaze delta (engl. *activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome*, APDS) u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih i tjelesne težine od 45 kg ili više.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju primarnih imunodeficijencija.

Doziranje

Preporučena doza leniolisiba iznosi 70 mg dvaput na dan u razmaku od približno 12 sati. Lijek Joenja indiciran je u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih i tjelesne težine od 45 kg ili više.

Liječenje treba nastaviti sve dok se opaža korist ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Propuštena doza

Ako je od propuštene doze proteklo više od 6 sati, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu nego treba nastaviti s terapijom uzimanjem sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

Ako unutar 1 sata od uzimanja leniolisiba nastupi povraćanje, bolesnik treba što prije uzeti drugu tabletu leniolisiba. Ako povraćanje nastupi kad je proteklo više od 1 sata od uzimanja doze, bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost leniolisiba u djece mlađe od 12 godina ili tjelesne težine manje od 45 kg nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Nema podataka o bolesnicima u dobi od 65 godina i starijih. Ne preporučuje se prilagodba doze u starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Leniolisib nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [engl. *creatinine clearance*, CrCL] od 15 do 89 ml/min). Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Leniolisib nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Ne preporučuje se primjena leniolisiba u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh razred B ili C).

Način primjene

Peroralna primjena.

Lijek Joenja može se uzimati s hranom ili bez nje. Tablete treba progutati cijele. Tablete se ne smiju lomiti, drobiti ni žvakati.

Lijekovi za smanjenje želučane kiseline

Bolesnici koji kronično uzimaju antacide s lokalnim djelovanjem trebaju uzeti antacid 2 sata prije ili 2 sata poslije primjene leniolisiba (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Imunosno uzrokovani štetni događaji

U bolesnika koji su primali druge inhibitore fosfoinozimid 3-kinaze delta (PI3K δ) za liječenje hematološkog raka ili raka solidnih organa pojavili su se ozbiljni imunosno uzrokovani štetni događaji, kao što su teške infekcije, teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), pneumonitis, teški proljev/kolitis i hepatotoksičnost, koji su katkad imali smrtni ishod. Ti ozbiljni događaji nisu bili povezani s primjenom lijeka Joenja u bolesnika s APDS-om. Lijek Joenja nije odobren za liječenje hematološkog raka ili raka solidnih organa.

Kombinacija s inhibitorima CYP3A4

Istodobna terapija jakim inhibitorima citokroma P450 (CYP)3A4 povećala je izloženost leniolisibu. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu leniolisiba s jakim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5). Ako je potrebna primjena jakih inhibitora CYP3A4, preporučuje se prekinuti primjenu lijeka Joenja 2 dana prije primjene inhibitora CYP3A4. S primjenom lijeka Joenja može se ponovno započeti 7 dana nakon prestanka primjene inhibitora CYP3A4.

Kombinacija s induktorima CYP3A4

Istodobna primjena može rezultirati smanjenom izloženosti leniolisibu te tako smanjiti njegovu djelotvornost. Stoga je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu leniolisiba s jakim i umjerenim induktorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Kombinacija s inhibitorima BCRP-a

Istodobna primjena može rezultirati povećanom izloženosti leniolisibu, što može dovesti do povećanja rizika od nuspojava. Stoga je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu leniolisiba s jakim inhibitorima prijenosnika proteina rezistencije karcinoma dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) (vidjeti dio 4.5).

Kombinacija sa supstratima prijenosnika organskih aniona (engl. *organic anion transporter*, OAT) P1B1 i OATP1B3 i proteina rezistencije karcinoma dojke (BCRP)

Pri istodobnoj primjeni leniolisib je dvostruko povećao sistemska izloženost rosuvastatinu. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu leniolisiba s lijekovima koji su supstrati tih prijenosnika (vidjeti dio 4.5).

Kombinacija sa supstratima prijenosnika OAT3

Potrebno je pratiti bolesnike koji primaju supstrate prijenosnika OAT3 s uskim terapijskim indeksom (npr. metotreksat) radi moguće pojave štetnih događaja i razmotriti prilagodbu doze ako se istodobna primjena ne može izbjeći (vidjeti dio 4.5).

Supstrati UDP-glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1

In vitro, leniolisib je inhibitor UGT1A1 te, iako se ne očekuju važne kliničke interakcije, treba izbjegavati istodobnu primjenu leniolisiba sa supstratima UGT1A1 (vidjeti dio 4.5).

Lijekovi za smanjenje želučane kiseline

Bolesnici koji kronično uzimaju antacide trebaju uzeti antacid 2 sata prije ili 2 sata poslije primjene lijeka Joenja (vidjeti dio 4.5).

Reproduktivna toksičnost

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovitu kontracepciju tijekom uzimanja lijeka Joenja i još 1 tjedan nakon zadnje doze (vidjeti dio 4.6). Lijek Joenja ne preporučuje se tijekom trudnoće ni u žena reproduktivne dobi koje ne koriste visokoučinkovite metode kontracepcije. Prije početka liječenja lijekom Joenja u žena reproduktivne dobi potrebno je provjeriti status trudnoće.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Sadržaj laktoze

Ovaj lijek sadrži laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji utječu na farmakokinetiku leniolisiba

Inhibitori CYP3A4

Leniolisib se pretežno uklanja oksidativnim metabolizmom (najviše hidroksilacijom i dealkilacijom) putem izoenzima CYP (uglavnom CYP3A4, 95,4 %). U ispitivanju u zdravih odraslih osoba istodobna primjena leniolisiba i itraconazola, jakog inhibitora CYP3A4, rezultirala je dvostrukim povećanjem izloženosti leniolisibu. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu leniolisiba s jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. kobicistatom, danoprevirom, elvitegravirom, indinavirom, itraconazolom, ketokonazolom, lopinavirom, ombitasvirom, paritaprevirom, posakonazolom, ritonavirom, sakvinavirom, telitromicinom, tipranavirom, troleandomicinom, vorikonazolom) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Induktori CYP3A4

Nisu provedena ispitivanja interakcija leniolisiba s jakim i umjerenim induktorima CYP3A4. Istodobna primjena može rezultirati smanjenom izloženosti leniolisibu te tako smanjiti njegovu djelotvornost. Stoga je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu leniolisiba s jakim i umjerenim induktorima CYP3A4 (npr. avasimibom, karbamazepinom, mitotanom, fenobarbitalom, fenitoinom, rifabutinom, rifampicinom, gospinom travom, bosentanom, efavirenzom, etravirinom, modafinilom, nafcilinom) (vidjeti dio 4.4).

Inhibitori BCRP-a

Leniolisib je supstrat prijenosnika BCRP. Nisu provedena ispitivanja interakcija leniolisiba s jakim inhibitorima BCRP-a. Istodobna primjena može rezultirati povećanom izloženosti leniolisibu, što može dovesti do povećanja rizika od nuspojava. Stoga je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu leniolisiba s jakim inhibitorima BCRP-a (npr. kurkuminom, ciklosporinom) (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi za smanjenje želučane kiseline

Topljivost leniolisiba ovisi o pH vrijednosti i manja je pri višim pH vrijednostima. Antacidi s lokalnim djelovanjem (npr. antacidi na bazi magnezija, aluminijska i kalcijeva, soda bikarbona) trebaju se uzeti 2 sata prije ili 2 sata poslije primjene leniolisiba (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Lijekovi kojima leniolisib mijenja izloženost

Supstrati prijenosnika OATP1B1, OATP1B3 i BCRP

Pri istodobnoj primjeni leniolisib je dvostruko povećao sistemsku izloženost rosuvastatinu. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu leniolisiba s lijekovima koji su supstrati prijenosnika OATP1B1, OATP1B3 i BCRP (npr. rosuvastatinom, pitavastatinom, letermovirom).

Supstrati prijenosnika OAT3

Leniolisib je inhibitor prijenosnika OAT3 i može povećati sistemsku izloženost supstratima prijenosnika OAT3 (npr. adefoviru, baricitinibu, bumetanidu, cefakloru, ceftizoksimu, ciprofloksacinu, famotidinu, furosemidu, metotreksatu, oseltamivirkarboksilatu, benzilpenicilinu [penicilinu G], tenofovirusu). Pri istodobnoj primjeni leniolisib je povećao izloženost furosemidu 1,4 puta. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu leniolisiba s lijekovima koji su supstrati prijenosnika OAT3 i imaju uzak terapijski indeks (npr. metotreksat).

Supstrati UDP-glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1

In vitro, leniolisib je inhibitor UGT1A1 te iako se ne očekuju važne kliničke interakcije, treba izbjegavati istodobnu primjenu leniolisiba sa supstratima UGT1A1 (npr. irinotekanom).

Hormonski kontraceptivi

Primjena leniolisiba s jednom dozom oralnog kontraceptiva koji sadrži etinilestradiol i levonorgestrel povećala je izloženost etinilestradiolu za približno 30 %, bez učinka na izloženost levonorgestrelu. Nije vjerojatno da će povećanje izloženosti etinilestradiolu smanjiti učinkovitost kombiniranog oralnog kontraceptiva koji sadrži etinilestradiol i levonorgestrel.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja lijekom Joenja i još 1 tjedan nakon zadnje doze. Na temelju nalaza ispitivanja na životinjama, leniolisib može uzrokovati oštećenja fetusa (vidjeti dio 5.3). Prije početka liječenja lijekom Joenja u žena reproduktivne dobi potrebno je provjeriti status trudnoće.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni leniolisiba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Lijek Joenja ne preporučuje se tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste visokoučinkovite metode kontracepcije.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se leniolisib i njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakokinetički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se leniolisib izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojeno novorođenče/dojenče. Za vrijeme liječenja lijekom Joenja dojenje treba prekinuti.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku leniolisiba na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala učinke na reproduktivne organe u mužjaka (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Leniolisib ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja leniolisibom bile su glavobolja (32 %), povraćanje (16 %), povećanje tjelesne težine (13 %) i alopecija (11 %). Na temelju laboratorijskih podataka iz kliničkih ispitivanja, u 33 % bolesnika došlo je do smanjenja broja neutrofila.

Tablični popis nuspojava

Sigurnost primjene leniolisiba procijenjena je u 38 adolescentnih i odraslih bolesnika s APDS-om koji su sudjelovali u placebo kontroliranom dijelu ispitivanja 2201 i otvorenom ispitivanju sigurnosti primjene. Trideset sedam od 38 bolesnika primalo je leniolisib peroralno u dozi od 70 mg dvaput na dan tijekom najmanje 60 tjedana, a njih 84 % bilo mu je izloženo 108 tjedana ili dulje. Medijan trajanja liječenja leniolisibom iznosio je približno 4 godine, a 10 bolesnika bilo je izloženo leniolisibu dulje od 5 godina.

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja i razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave u tablici 1 navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih

podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj učestalosti.

Tablica 1 Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji imunosnog sustava	preosjetljivost*	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje	vrlo često
	dispepsija	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija	vrlo često
	atopijski dermatitis**	često
	osip	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	često
Pretrage	povećana tjelesna težina	vrlo često
	smanjen broj neutrofila	vrlo često

*Preosjetljivost: uključujući svrbež, crvenilo kože, koprivnjaču, osip, otežano disanje ili gutanje (iz iskustva s primjenom lijeka Joenja nakon stavljanja u promet)

**Atopijski dermatitis: uključujući atopijski dermatitis i ekcem

Opis odabranih nuspojava

Smanjen broj neutrofila

Sedam (33 %) bolesnika koji su primali leniolisib privremeno je imalo apsolutni broj neutrofila (ABN) između 500 i 1500 stanica/ μ l. Ni u jednog bolesnika ABN se nije smanjio na < 500 stanica/ μ l i nije bilo prijava infekcija povezanih s neutropenijom. Prijavljen je jedan slučaj smanjenja broja neutrofila 3. stupnja za koje se smatralo da je povezano s leniolisibom.

Preosjetljivost

Tijekom primjene lijeka Joenja u razdoblju nakon stavljanja u promet prijavljene su reakcije preosjetljivosti.

Pedijatrijska populacija

U kliničkim je ispitivanjima leniolisibom liječeno trinaestero bolesnika u dobi od 12 do 17 godina. Učestalost, vrsta i težina nuspojava bile su slične onima u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja bolesnika se mora pratiti radi moguće pojave znakova toksičnosti (vidjeti dio 4.8). Liječenje predoziranja leniolisibom sastoji se od općih potpornih mjera koje uključuju praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog stanja bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunostimulansi, drugi imunostimulansi, ATK oznaka: L03AX22

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Leniolisib selektivno inhibira PI3K δ blokiranjem aktivnog mjesta vezanja proteina PI3K δ . Varijante gena koji kodira p110 δ katalitičku podjedinicu s mutacijom dobitka funkcije (engl. *gain-of-function*) (koje uzrokuju APDS1) ili varijante gena koji kodira p85 α regulatornu podjedinicu s mutacijom gubitka funkcije (engl. *loss-of-function*) (koje uzrokuju APDS2) dovode do hiperaktivne signalizacije PI3K δ , a time i do povećane proizvodnje fosfatidilinozitol-3,4,5-trifosfata i nizvodne fosforilirane protein kinaze B (pAkt). Inhibicijom PI3K δ kojom se smanjuje proizvodnja PIP3 smanjuje se hiperaktivnost nizvodnog puta Akt/mTOR-a (engl. *mammalian target of rapamycin*, ciljne molekule rapamicina u sisavaca) i normaliziraju posljedična deficijencija i disregulacija populacija B i T stanica.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost leniolisiba procijenjena je u ispitivanju 2201, 12-tjednom, randomiziranom, slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze 2/3 u 31 bolesnika s potvrđenom patogenom varijantom gena *PIK3CD* ili *PIK3RI* povezanom s APDS-om. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2 : 1 u skupinu koja je primala leniolisib u dozi od 70 mg dvaput na dan ili skupinu koja je primala placebo dvaput na dan. Demografske značajke bolesnika na početku ispitivanja prikazane su u tablici 2.

Tablica 2 Početne demografske značajke i značajke bolesti (ispitivanje 2201)

Demografske značajke i značajke bolesti	Leniolisib 70 mg (N = 21)	Placebo (N = 10)
Demografski podaci		
Dob ¹ (godine), srednja vrijednost (SD)	22,2 (10,00)	26,7 (13,43)
Dobne kategorije		
< 18, n (%) (min, maks)	8 (38) (12, 17)	4 (40) (15, 17)
≥ 18, n (%) (min, maks)	13 (62) (18, 54)	6 (60) (18, 48)
Spol, n (%)		
muški	11 (52)	4 (40)
ženski	10 (48)	6 (60)
Rasna pripadnost, n (%)		
Azijci	1 (5)	1 (10)
crnci	1 (5)	1 (10)
bijelci	18 (86)	7 (70)
drugi	1 (5)	1 (10)
Etnička pripadnost, n (%)		
hispankog ili latino podrijetla	0	1 (10)
nisu hispankog ili latino podrijetla	14 (67)	7 (70)
nije zabilježeno	7 (33)	2 (20)
Značajke bolesti		
APDS 1 (<i>PIK3CD</i> varijanta), n (%)	16 (76)	9 (90)
APDS 2 (<i>PIK3RI</i> varijanta), n (%)	5 (24)	1 (10)
Istodobna primjena glukokortikoida, n (%)	12 (57)	6 (60)
Istodobna primjena imunoglobulina G (IgG), n (%)	14 (67)	7 (70)
Prethodna primjena rapamicina/sirolimusa, n (%)	4 (19)	3 (30)

SD – standardna devijacija

¹Dob bolesnika od -4. dana ispitivanja do početka doziranja

Bolesnici su imali nodalnu i/ili ektranodalnu limfoproliferaciju, mjerenu prema indeksnoj nodalnoj leziji odabranom Chesonovom metodom na CT-u ili MR-u i kliničkim nalazima i manifestacijama koje su odgovarale APDS-u (npr. anamneza ponavljanih oto-sino-pulmonalnih infekcija, disfunkcija organa). Inhibitori mTOR-a i inhibitori PI3K δ (selektivni ili neselektivni) bili su zabranjeni unutar

6 tjedana prije početka ispitivanja i tijekom cijelog trajanja ispitivanja. Osim toga, bolesnici prethodno ili istodobno liječeni lijekovima za depleciju B stanica (npr. rituksimabom) unutar 6 mjeseci prije početka ispitivanja bili su isključeni iz ispitivanja, osim ako im je apsolutni broj B limfocita u krvi bio normalan. Lijekovi za depleciju B stanica bili su zabranjeni tijekom cijelog trajanja ispitivanja.

Ko-primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su poboljšanje limfoproliferacije mjereno promjenom od početnog stanja limfadenopatije, koja je mjerena log₁₀-transformiranim zbrojem umnožaka promjera (engl. *sum of product diameters*, SPD) indeksnih lezija, i normalizacija imunofenotipa mjerena postotkom naivnih B stanica u ukupnom broju B stanica. U tablici 3 prikazani su rezultati za ko-primarne mjere ishoda.

Tablica 3 Primarna analiza promjene od početka ispitivanja do 12. tjedna (85. dana)

	Leniolisib (N = 21)	Placebo (N = 10)
Log₁₀-transformirani SPD indeksnih lezija (isključujući bolesnike s 0 lezija na početku ispitivanja)^a		
n ^b	18	8
Početna srednja vrijednost (SD)	3,03 (0,42)	3,05 (0,39)
Promjena od početne vrijednosti, LS srednja vrijednost (SE)	-0,30 (0,04)	-0,06 (0,06)
Razlika naspram placeba (95 % CI)		-0,24 (-0,37; -0,11)
p-vrijednost		0,0012
Postotak naivnih B stanica u ukupnom broju B stanica (bolesnici s < 48 % naivnih B stanica na početku ispitivanja)^c		
n ^d	8	5
Srednja početna ^e vrijednost (SD)	27,16 (13,16)	30,51 (7,97)
Promjena od početne vrijednosti, LS srednja vrijednost (SE)	34,76 (3,08)	-5,37 (3,95)
Razlika naspram placeba (95 % CI)		40,13 (28,51; 51,75)
p-vrijednost		<0,0001

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; SD = standardna devijacija; SE (engl. *standard error*) = standardna pogreška; SPD = zbroj umnožaka promjera; LS srednja vrijednost (engl. *least-squares mean*) = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata

Napomena: LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti, razlika u LS srednjoj vrijednosti promjene od početne vrijednosti između leniolisiba i placeba i pripadajuća p-vrijednost dobivene su modelom analize kovarijance u kojem je liječenje bilo fiksni učinak, a log₁₀-transformirani početni SPD kovarijata. Primjena glukokortikoida i i.v. Ig na početku ispitivanja bila je uključena kao kategorička (da/ne) kovarijata.

^aPromjena u veličini indeksne lezije mjerena je pomoću log₁₀-transformiranog SPD-a najvećih limfnih čvorova (maksimalno 6) identificiranih prema Chesonovim kriterijima na CT-u/MR-u.

^bIz analize su isključena 2 bolesnika iz svake liječene skupine zbog odstupanja od plana ispitivanja i 1 bolesnik koji je primao leniolisib u kojeg se indeksna lezija identificirana na početku ispitivanja potpuno povukla.

^cSamo su bolesnici sa smanjenim postotkom naivnih B stanica na početku ispitivanja (definiranim kao manje od 48 % što je najniža vrijednost u svim dobnim skupinama navedena u literaturi) bili uključeni u analizu.

^dIz analize su isključena 2 bolesnika iz svake liječene skupine zbog odstupanja od plana ispitivanja, 5 bolesnika koji su primali leniolisib i 3 bolesnika koji su primali placebo s 48 % ili više naivnih B stanica na početku ispitivanja, 5 bolesnika koji su primali leniolisib za koje nisu bila dostupna mjerenja 85. dana i 1 bolesnik koji je primao leniolisib za kojeg nije bilo dostupno početno mjerenje.

^ePočetna vrijednost definirana je kao aritmetička sredina početne vrijednosti i vrijednosti 1. dana ako su obje bile dostupne, a ako je jedna od te dvije vrijednosti nedostajala, upotrijebljena je dostupna vrijednost.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja leniolisiba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u APDS-u (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Iznimne okolnosti

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika leniolisiba ispitana je u zdravih ispitanika i odraslih i adolescentnih bolesnika s APDS-om. Može se očekivati da će se koncentracije lijeka u stanju dinamičke ravnoteže postići nakon približno 2 do 3 dana liječenja leniolisibom. Farmakokinetika leniolisiba slična je u zdravih ispitanika i bolesnika s APDS-om.

Apsorpcija

U placebo kontroliranom ispitivanju rastućih jednokratnih i višekratnih doza u zdravih ispitanika leniolisib se brzo apsorbirao u stanju natašte, pri čemu je medijan vremena do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi (T_{max}) iznosio oko 1 sat nakon primjene doze. Čini se da T_{max} ne ovisi o dozi i ne mijenja se nakon višekratnih oralnih doza.

Utjecaj hrane

Istodobna primjena jedne doze leniolisiba od 70 mg i obroka s visokim udjelom masti usporila je brzinu apsorpcije (T_{max}) za 3 sata (s 0,64 h [natašte] na 3,51 h [stanje sitosti]) i smanjila C_{max} za prosječno 41 %, ali ne i opseg apsorpcije (površina ispod krivulje [engl. *area under the curve*, AUC]). Ne očekuje se klinički važan utjecaj hrane na apsorpciju leniolisiba (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Sistemska opadanje koncentracije leniolisiba u plazmi tijekom vremena je bieksponencijalno, što upućuje na usporenu distribuciju u periferna tkiva. Prividni terminalni poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$) iznosi približno 10 sati (procjena na temelju ispiranja lijeka iz organizma u stanju dinamičke ravnoteže). Nakon peroralne primjene, medijan volumena distribucije tijekom terminalne faze bio je u rasponu od 33 l do 57 l, što ukazuje na to da leniolisib ima srednji do mali volumen distribucije. U ljudi *in vitro* omjer krv/plazma iznosi 0,643.

Biotransformacija

U jetri se metaboliziralo 60 % leniolisiba, a glavni enzim uključen u primarni oksidativni metabolizam leniolisiba bio je CYP3A4 (95,4 %), uz manji doprinos drugih enzima (3,5 % CYP3A5, 0,7 % CYP1A2 i 0,4 % CYP2D6). Jaka aktivnost rekombinantnog CYP1A1 upućuje na moguću uključenost ovog enzima u biotransformaciju leniolisiba u ekstrahepatičkim tkivima. Intestinalna sekrecija putem BCRP-a i ekstrahepatičkog CYP1A1 ne mogu se isključiti kao putevi izlučivanja.

Eliminacija

Masena bilanca oralne doze od 70 mg ^{14}C -leniolisiba iznosila je 92,5 % (standardna devijacija: 2,3 %) 168 sati nakon primjene doze (8. dana ujutro).

^{14}C -leniolisib izlučio se uglavnom fecesom (67,0 %), dok je izlučivanje urinom iznosilo oko 25,5 %. Izlučeno je približno 70 % ^{14}C -leniolisiba u roku od 48 sati. Kad se primjenjuje dvaput na dan u razmaku od približno 12 sati, leniolisib se nakuplja približno 1,4 puta do postizanja stanja dinamičke ravnoteže (u rasponu od 1,0 do 2,2), što je u skladu s efektivnim poluvijekom ($t_{1/2}$) od približno 7 sati.

Linearnost/nelinearnost

Analiza proporcionalnosti systemske izloženosti lijeka s dozom (AUC i maksimalna koncentracija u plazmi [C_{max}]) pokazuje da je farmakokinetika leniolisiba linearna s obzirom na dozu (doziranje 20 do 140 mg dvaput na dan i jednokratne doze od 10 do 400 mg na dan) i vrijeme.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Ex vivo farmakodinamika leniolisiba (udio pAkt-pozitivnih B stanica) u bolesnika s APDS-om procijenjena je intraindividualno pri primjeni doza od 10, 30 i 70 mg dvaput na dan tijekom 4 tjedna pri svakoj razini doze. Unutar ispitivanog raspona, više koncentracije leniolisiba u plazmi uglavnom su bile povezane s većim smanjenjem pAkt-pozitivnih B stanica, a više doze bile su povezane s nešto većim vršnim smanjenjem, kao i dugotrajnijim smanjenjem. Prema procjeni, liječenje leniolisibom u dozi od 70 mg dvaput na dan u stanju dinamičke ravnoteže dovest će do vremenski uprosječenog smanjenja pAkt-pozitivnih B stanica od približno 80 %.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza učinci povezani s imunomodulacijskim svojstvima leniolisiba opaženi su ponajprije u hemolimfopoetskom sustavu i u probavnom sustavu u miševa, štakora i majmuna. Leniolisib je uzrokovao depleciju / smanjenu aktivnost u limfoidnim tkivima i inhibirao je odgovor protutijela ovisan o T stanicama (engl. *T cell dependent antibody response*, TDAR) u štakora. Kao posljedica imunosupresije, opaženo je povećanje oportunističkih kožnih infekcija (u štakora) i gastrointestinalne toksičnosti (tj. upale/infekcije u miševa i majmuna), koja je dovela do teškog proljeva i povraćanja (samo u majmuna). U ispitivanjima kronične toksičnosti, kombinirana izloženost leniolisibu u plazmi ($AUC_{0-24h,u}$) u mužjaka i ženki štakora i majmuna pri razinama doza bez opaženog štetnog učinka (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) bila je slična izloženosti u ljudi pri terapijskoj dozi.

Genotoksičnost i kancerogenost

U ispitivanjima genotoksičnosti leniolisib nije pokazao mutageni, klastogeni ili aneugeni potencijal. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza nije bilo znakova kancerogenog potencijala (npr. hiperplazije/neoplazije). Nisu provedena dugoročna ispitivanja na životinjama radi procjene kancerogenog potencijala leniolisiba.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

U 26-tjednom ispitivanju u štakora, manja težina prostate korelirala je s mikroskopski opaženom smanjenom sekrecijom. U tom ispitivanju i u 10-tjednom ispitivanju u juvenilnih štakora, manja težina testisa i epididimisa te smanjen broj spermija bili su povezani sa smanjenjem zametnog epitela i okruglih spermatida te gubitkom spermatocita. Ti histološki nalazi opaženi su pri primjeni 90 odnosno ≥ 40 mg/kg na dan (što odgovara izloženosti 2,4 odnosno 1,5 puta većoj od izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi u ljudi na temelju AUC-a). Nisu opaženi učinci na plodnost ili reproduktivno ponašanje u mužjaka i ženki štakora pri dozama do 90 mg/kg na dan (što odgovara izloženosti 2,4 do 3,8 puta većoj od izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi u ljudi na temelju AUC-a).

Ispitivanja utjecaja na embrionalni i fetalni razvoj u štakora i kunića pokazala su mikroftalmiju, kao i smanjenu veličinu očne šupljine (u štakora i kunića) i anoftalmiju (samo u štakora) pri najvišim razinama doze (120 odnosno 100 mg/kg na dan). U kunića je zabilježena i aglosija pri dozama od 30 mg/kg na dan i višim. NOAEL je za embriofetalni razvoj iznosio 30 mg/kg na dan u štakora i 10 mg/kg na dan u kunića, što odgovara izloženosti približno 1,7 puta većoj odnosno 10 puta manjoj od izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi u ljudi na temelju AUC-a. Stoga se na temelju podnesenih podataka može zaključiti da je leniolisib teratogen u štakora i kunića i može predstavljati potencijalni klinički rizik.

U ispitivanju prenatalne i postnatalne razvojne toksičnosti u štakora, štetni učinci na potomstvo koji su se očitovali kao smanjeno preživljenje mladunčadi tijekom razdoblja prije odbijanja od sisanja i trajno manja tjelesna težina mladunčadi nakon odbijanja od sisanja opaženi su pri dozama za majku od 90 mg/kg na dan. Leniolisib je otkriven u svim uzorcima iz ispitivanja laktacije, a koncentracije leniolisiba povećavale su se ovisno o dozi, što je rezultiralo koncentracijom koja je bila približno 2 do 3 puta viša od koncentracije u plazmi majke pri dozama od 10 do 30 mg/kg na dan.

U 10-tjednom ispitivanju u juvenilnih štakora koje je započelo u životinja starih 7 dana, zabilježeno je povećanje stope mortaliteta u razdoblju prije odbijanja od sisanja pri dozi od 90 mg/kg na dan (razine AUC-a mjerene nakon prve doze bile su 9,5 puta veće od onih pri maksimalnoj preporučenoj dozi u ljudi).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična (E460)
hipromeloza (E464)
natrijev škroboglikolat (tip A)
magnezijev stearat (E572)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)

Film-ovojnica tablete

hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid hidrat, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
talk (E553b)
polietilenglikol (E1521)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od polietilena visoke gustoće zatvorene aluminijskom folijom i polipropilenskim navojnim zatvaračem sigurnim za djecu.

Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu sa 60 tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2034/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
<p>Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS):</p> <p>Kako bi se dodatno okarakterizirala dugoročna sigurnost i djelotvornost leniolisiba u liječenju sindroma aktivirane fosfoinozimid 3-kinaze delta (APDS) u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih i tjelesne težine 45 kg ili više, nositelj odobrenja mora provesti i dostaviti rezultate neintervencijskog ispitivanja temeljenog na registru bolesnika, u kojem će se prikupljati mjere ishoda za sigurnost i djelotvornost.</p>	<p>Godišnje (uz ponavljanje procjene svake godine)</p> <p>Završno izvješće za kliničko ispitivanje nakon 10-godišnjeg praćenja</p>
<p>Kako bi se osiguralo odgovarajuće praćenje sigurnosti i djelotvornosti leniolisiba u liječenju APDS-a u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih i tjelesne težine 45 kg ili više, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora jednom godišnje dostaviti ažurirane podatke o svim novim informacijama koje se odnose na sigurnost i djelotvornost leniolisiba.</p>	<p>Godišnje (uz ponavljanje procjene svake godine)</p>

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Joenja 70 mg filmom obložene tablete
leniolisib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 70 mg leniolisiba u obliku leniolisibfosfata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu hidrat. Pogledajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Tabletu progutajte cijelu. Nemojte lomiti, drobiti ili žvakati tablete.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2034/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Joenja 70 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA

Joenja 70 mg filmom obložene tablete
leniolisib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 70 mg leniolisiba u obliku leniolisibfosfata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2034/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Nije primjenjivo.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Joenja 70 mg filmom obložene tablete leniolisib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Joenja i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Joenja
3. Kako uzimati lijek Joenja
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Joenja
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Joenja i za što se koristi

Joenja sadrži djelatnu tvar leniolisib, koja pripada skupini lijekova pod nazivom imunostimulansi (lijekovi koji povećavaju sposobnost imunskog sustava, prirodnog obrambenog sustava tijela, da se bori protiv infekcija i bolesti).

Lijek Joenja koristi se za liječenje sindroma aktivirane fosfoinozimid 3-kinaze delta (engl. *activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome*, APDS) u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih i tjelesne težine od 45 kg ili više. U osoba s APDS-om imunski sustav ne funkcionira kako treba, što im onemogućuje obranu od infekcija.

Djelatna tvar u lijeku Joenja, leniolisib, blokira aktivaciju proteina pod nazivom fosfoinozimid 3-kinaza delta (PI3K δ), koji sudjeluje u regulaciji imunskog sustava. U osoba s APDS-om PI3K δ je prekomjerno aktivan. Blokiranjem prekomjerne aktivnosti proteina PI3K δ leniolisib pomaže normalizaciji imunskog sustava i tako potencijalno usporava napredovanje bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Joenja

Nemojte uzimati lijek Joenja

- ako ste alergični na leniolisib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6 „Sadržaj pakiranja i druge informacije”)

Upozorenja i mjere opreza

Ako se za vrijeme uzimanja lijeka Joenja razbolite, odmah o tome obavijestite liječnika.

U bolesnika koji su primali druge inhibitore PI3Kδ za liječenje drugih stanja osim APDS-a javile su ozbiljne i katkad smrtonosne infekcije, teške kožne reakcije (osip, svrbež, ljuštenje kože), problemi s disanjem, težak proljev ili kolitis (upala crijeva) i problemi s jetrom. Ti ozbiljni događaji nisu bili prijavljeni u kliničkim ispitivanjima lijeka Joenja.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati lijek Joenja djeci mlađoj od 12 godina ili tjelesne težine manje od 45 kg zato što nije ispitan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Joenja

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova jer se oni ne bi trebali uzimati s lijekom Joenja:

Sljedeći lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava lijeka Joenja povećavanjem razine lijeka Joenja u krvi:

- kobicistat, elvitegravir, indinavir, lopinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir – primjenjuju se za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV)
- kurkumin – biljni lijek za upalu
- ciklosporin – primjenjuje se za sprječavanje odbacivanja organa nakon transplantacije
- danoprevir, ombitasvir, paritaprevir – primjenjuju se za liječenje hepatitisa C (HCV)
- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – primjenjuju se za liječenje gljivičnih infekcija
- telitromicin, troleandomicin – primjenjuju se za liječenje bakterijskih infekcija

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti učinkovitost lijeka Joenja smanjivanjem količine lijeka Joenja u krvi:

- antacidi (antacidi na bazi aluminija, magnezija i kalcija, soda bikarbona) – primjenjuju se kod žgaravice ili probavnih tegoba zbog prevelike količine želučane kiseline (pogledajte dio 3, „Kako uzimati lijek Joenja”)
- avasimib – primjenjuje se za liječenje nakupljanja kolesterolskih plakova u arterijama
- bosentan – primjenjuje se za liječenje plućne arterijske hipertenzije (PAH)
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin – primjenjuju se za liječenje epilepsije
- efavirenz, etravirin – primjenjuju se za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV)
- mitotan – terapija protiv raka
- modafinil – za liječenje prekomjerne dnevne pospanosti (narkolepsije)
- nafcilin, rifabutin, rifampicin – za liječenje bakterijskih infekcija
- gospina trava (*Hypericum perforatum*) – biljni lijek za liječenje depresije i problema sa spavanjem

Joenja može povećati rizik od nuspojava sljedećih lijekova povećavanjem količine tih lijekova u krvi:

- adefovir – primjenjuje se za liječenje hepatitisa B (HBV)
- baricitinib – primjenjuje se za liječenje reumatoidnog artritisa
- benzilpenicilin (penicilin G), cefaklor, ceftizoksime, ciprofloksacin – za bakterijske infekcije
- bumetanid, furosemid – primjenjuju se za uklanjanje soli (natrija) i vode iz tijela

- famotidin – primjenjuje se za sprječavanje i liječenje žgaravice i probavnih smetnji zbog previše želučane kiseline
- irinotekan – za liječenje raka debelog crijeva ili rektuma
- letermovir – za sprječavanje infekcije citomegalovirusom (CMV)
- metotreksat – terapija protiv raka
- oseltamivirkarboksilat – primjenjuje se za liječenje infekcije virusom gripe (influenca)
- rosuvastatin, pitavastatin – za snižavanje kolesterola
- tenofovir – primjenjuje se za liječenje HBV-a i HIV-a

Ako niste sigurni vrijedi li nešto od navedenog za Vas, obratite se svom liječniku.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Prije početka liječenja lijekom Joenja liječnik će provesti pretragu kako bi provjerio jeste li trudni.

Trudnoća

Lijek Joenja ne preporučuje se tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama ukazuju na to da ovaj lijek može naškoditi nerođenom djetetu. Nema podataka o sigurnosti primjene ovog lijeka u trudnica.

Joenja se ne preporučuje ženama koje mogu zatrudnjeti osim ako tijekom liječenja i još najmanje 1 tjedan nakon posljednje doze lijeka Joenja ne koriste visokoučinkovite metode kontracepcije. Upitajte liječnika koje su prikladne metode kontracepcije.

Ako mislite da ste trudni, a započeli ste liječenje lijekom Joenja, odmah se obratite liječniku.

Dojenje

Nemojte dojiti dok uzimate lijek Joenja. Ako dojite ili planirate dojiti, obavijestite svog liječnika prije nego što uzmete ovaj lijek. Razlog je taj što nije poznato može li lijek Joenja prijeći u majčino mlijeko i bi li to utjecalo na Vaše dijete.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku leniolisiba na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ukazuju na mogući rizik od utjecaja lijeka Joenja na mušku plodnost. Obavijestite svog liječnika prije nego što uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Joenja sadrži laktozu hidrat

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Joenja sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Joenja

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je

Jedna tableta od 70 mg dvaput na dan u razmaku od približno 12 sati u odraslih i adolescentnih bolesnika u dobi od 12 godina i starijih i tjelesne težine 45 kg ili više.

Ako povratite unutar 1 sata od uzimanja tablete, odmah uzmite drugu tabletu. Ako povratite nakon što je proteklo više od 1 sata od uzimanja tablete, pričekajte i uzmite sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu.

Joenja se uzima kroz usta. Ovaj se lijek može uzimati s hranom ili bez nje. Tablete treba progutati cijele. Nemojte lomiti, drobiti ili žvakati tablete.

Antacide uzmite 2 sata prije ili 2 sata poslije uzimanja lijeka Joenja. Joenja može ući u interakciju s drugim lijekovima (pogledajte dio 2, „Drugi lijekovi i Joenja”).

Ako uzmete više lijeka Joenja nego što ste trebali

Ako se to dogodi, odmah se obratite liječniku ili najbližoj hitnoj medicinskoj službi za savjet. Imajte bočicu i ovu uputu pri ruci tako da možete lako opisati što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Joenja

Ako ste zaboravili uzeti lijek Joenja u uobičajeno vrijeme, uzmite tabletu čim se sjetite. Nemojte uzeti tabletu ako je od propuštene doze prošlo više od 6 sati. Pričekajte i uzmite sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati lijek Joenja

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek osim ako Vam je tako rekao liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave se mogu javiti sa sljedećim učestalostima:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- povraćanje
- gubitak kose
- povećana tjelesna težina
- smanjenje broja neutrofila, vrste bijelih krvnih stanica

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- dispepsija (probavne smetnje)
- osip
- atopijski dermatitis (crvena i suha koža koja svrbi u osoba sklonih alergijama)
- umor

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- alergijska reakcija (preosjetljivost) uključujući svrbež, crvenilo kože, koprivnjaču, osip, otežano disanje ili gutanje

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

U kliničkim ispitivanjima lijeka Joenja nuspojave u adolescenata bile su slične onima u odraslih bolesnika.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Joenja

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Joenja sadrži

- Djelatna tvar je leniolisib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 70 mg leniolisiba u obliku leniolisibfosfata.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza (E460), hipromeloza (E464), natrijev škroboglikolat (vrsta A), magnezijev stearat (E572), koloidni bezvodni silicijev dioksid (E551), titanijev dioksid (E171), željezov oksid hidrat, žuti (E172), željezov oksid, crveni (E172), talk (E553b), polietilenglikol (E1521) (pogledajte dio 2 „Joenja sadrži laktozu i natrij”).

Kako Joenja izgleda i sadržaj pakiranja

Joenja 70 mg filmom obložene tablete su žute, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete sa zakošenim rubovima, s utisnutom oznakom „70” na jednoj i oznakom „LNB” na drugoj strani.

Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu sa 60 tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG IV.

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O DAVANJU ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.