

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Joenja 70 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

70 mg leniolizibnek megfelelő leniolizib-foszfátot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

241,16 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Sárga színű, ovális alakú, mindkét oldalán domború, ferdén metszett élű, körülbelül 16 mm hosszú, 6,3 mm széles és 6,0 mm vastag filmtabletta, egyik oldalán „70”, a másik oldalán „LNB” mélynyomású jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Joenja az aktivált foszfoinozítid-3-kináz delta szindróma (APDS) kezelésére javallott olyan felnőtteknél, serdülőknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél, akiknek a testtömege 45 kg vagy nagyobb.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát az elsődleges immundeficienciák kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie.

Adagolás

Az ajánlott dózis 70 mg leniolizib naponta kétszer, körülbelül 12 órás eltéréssel alkalmazva. A Joenja olyan felnőttek, serdülők és 12 éves vagy idősebb gyermekek számára javallott, akiknek a testtömege legalább 45 kg.

A kezelést addig kell folytatni, amíg előnyös hatása megfigyelhető, vagy amíg elfogadhatatlan toxicitás nem jelentkezik.

Kihagyott dózis

Ha egy kihagyott dózis bevétele több mint 6 órája lett volna esedékes, a betegnek nem szabad bevennie a kimaradt dózist, hanem a következő tervezett időpontban kell bevennie a következő dózist.

Ha a leniolizib bevétele után 1 órán belül hányás jelentkezik, a beteg a lehető leghamarabb vegyen be egy másik leniolizib-tablettát. Ha a hányás a bevétel után több mint 1 órával jelentkezik, a beteg ne vegyen be további dózist.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A leniolizib biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb vagy 45 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Idősek

65 éves vagy idősebb betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. Idős betegek esetében nem ajánlott a dózis módosítása.

Vesekárosodás

A leniolizibet nem vizsgálták vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance [CrCL] 15–89 ml/perc). Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem ajánlott a dózis módosítása.

Májkárosodás

A leniolizibet nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknél. A leniolizib alkalmazása közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban (Child–Pugh B vagy C osztály) szenvedő betegeknél nem ajánlott.

Az alkalmazás módja

Oralis alkalmazás.

A Joenja bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül. A tablettákat egészben kell lenyelni. Ne törje félbe, ne törje össze és ne rágja szét a tablettákat.

Gyomorsavcsökkentő szerek

Helyileg ható antacidumokat hosszú távon szedő betegek esetében az antacidumot 2 órával a leniolizib alkalmazása előtt vagy után kell bevenni (lásd 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Immunrendszerrel kapcsolatos nemkívánatos események

Súlyos, esetenként halálos kimenetelű, immunrendszerrel kapcsolatos nemkívánatos események, így például súlyos fertőzések, a bőrt érintő súlyos mellékhatások (SCAR, severe cutaneous adverse reactions), pneumonitis, súlyos hasmenés/colitis és hepatotoxicitás fordult elő olyan betegeknél, akik más foszfoinozítid-3-kináz-delta- (PI3K δ -) gátlókat kaptak hematológiai vagy szolid tumorok kezelésére. A Joenja APDS-ben szenvedő betegeknél történő alkalmazásához nem társultak ezek a súlyos nemkívánatos események. A Joenja-t nem engedélyezték hematológiai vagy szolid tumorok kezelésére.

CYP3A4-gátlókkal való együttes alkalmazás

Az erős citokróm P450 (CYP)3A4-gátlóval történő együttes kezelés növelte a leniolizib-expozíciót. A leniolizib és az erős CYP3A4-gátlók együttes alkalmazása kerülendő (lásd 4.5 pont). Ha erős CYP3A4-gátlók alkalmazására van szükség, a Joenja alkalmazását ajánlott a CYP3A4-gátló

alkalmazása előtt 2 nappal abbahagyni. A CYP3A4-gátló alkalmazásának abbahagyása után 7 nappal a Joenja-kezelés újra elkezdhető.

CYP3A4-induktorokkal való együttes alkalmazás

Az együttes alkalmazás csökkent leniolizib-expozíciót és ezáltal a leniolizib csökkent hatásosságát okozhatja. Ezért a leniolizib és az erős, illetve közepesen erős CYP3A4-induktorok együttes alkalmazása kerülendő (lásd 4.5 pont).

BCRP-gátlókkal való együttes alkalmazás

Az együttes alkalmazás a leniolizib expozíciójának növekedéséhez vezethet, ami a mellékhatások kockázatának emelkedését okozhatja. Ezért a leniolizib és az emlőrákrezisztencia-fehérje (BCRP-) transzporter erős gátlóinak együttes alkalmazása kerülendő (lásd 4.5 pont).

Az (OAT)P1B1, OATP1B3 szervesanion-transzporter és az emlőrákrezisztencia-fehérje (BCRP) szubsztrátjaival való együttes alkalmazás

Egyidejű alkalmazás esetén a leniolizib 2-szeresére növelte a rozuvasztatin szisztémás expozícióját. A leniolizib és az említett transzporterek szubsztrátjait tartalmazó gyógyszerek egyidejű alkalmazása kerülendő (lásd 4.5 pont).

OAT3-szubsztrátokkal való együttes alkalmazás

A szűk terápiás indexű OAT3-szubsztrátok (pl. metotrexát) esetében monitorozni kell a betegeket az esetlegesen jelentkező nemkívánatos események észlelése érdekében, és fontolóra kell venni a dózis módosítását, ha az együttes alkalmazás elkerülhetetlen (lásd 4.5 pont).

Az UDP-glükuronozil-transzferáz (UGT) 1A1 szubsztrátjai

In vitro körülmények között a leniolizib az UGT1A1 gátlója, és bár releváns klinikai kölcsönhatás nem várható, a leniolizib és az UGT1A1-szubsztrát hatóanyagok együttes alkalmazása kerülendő (lásd 4.5 pont).

Gyomorsavcsökkentő szerek

Antacidumokat hosszú távon szedő betegek esetében az antacidumot 2 órával a Joenja alkalmazása előtt vagy után kell bevenni (lásd 4.5 pont).

Reprodukcióra kifejtett toxicitás

Fogamzóképes nőknek rendkívül hatékony fogamzásgátlási módszereket kell alkalmazniuk a Joenja szedése alatt, valamint a gyógyszer utolsó dózisének bevitelét követően további 1 hétig (lásd 4.6 pont). A Joenja alkalmazása nem ajánlott terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak rendkívül hatékony fogamzásgátlási módszereket. A Joenja-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell a fogamzóképes nőknél, hogy nem áll-e fenn terhesség.

Ismert hatású segédanyagok

Laktóztartalom

A készítmény laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

A leniolizib farmakokinetikáját befolyásoló gyógyszerek

CYP3A4-gátlók

A leniolizib eliminációja elsősorban a CYP izoenzimek (túlnyomórészt CYP3A4, 95,4%) által katalizált oxidatív metabolizmus (elsősorban hidroxiláció és dezalkiláció) révén történik. Egy egészséges felnőttekkel végzett vizsgálatban a leniolizib és az erős CYP3A4-gátló itraconazol együttes alkalmazásakor a leniolizib-expozíció a 2-szeresére emelkedett. A leniolizib együttes alkalmazása erős CYP3A4-gátlókkal (pl. kobicisztát, danoprevir, elvitegravir, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir, ombitaszvir, paritaprevir, pozakonazol, ritonavir, szakinavir, telitromicin, tipranavir, troleandomicin, vorikonazol) kerülendő (lásd 4.4 és 5.2 pont).

CYP3A4-induktorok

Leniolizibbel és erős, illetve közepesen erős CYP3A4-induktorokkal nem végeztek interakciós vizsgálatokat. Az együttes alkalmazás csökkent leniolizib-expozíciót és ezáltal a leniolizib csökkent hatásosságát okozhatja. Ezért a leniolizib és az erős, illetve közepesen erős CYP3A4-induktorok (pl. avaszimib, karbamazepin, mitotán, fenobarbitál, fenitoin, rifabutín, rifampicin, közönséges orbáncfű, bozentán, efavirenz, etravirin, modafenil, nafcillin) együttes alkalmazása kerülendő (lásd 4.4 pont).

BCRP-gátlók

A leniolizib a BCRP-transzporterek szubsztrátja. Leniolizibbel és erős BCRP-gátlókkal nem végeztek interakciós vizsgálatokat. Az együttes alkalmazás a leniolizib expozíciójának növekedéséhez vezethet, ami a mellékhatások kockázatának növekedését okozhatja. Ezért a leniolizib és az erős BCRP-gátlók (pl. kurkumin, ciklosporin) együttes alkalmazása kerülendő (lásd 4.4 pont).

Gyomorsavcsökkentő szerek

A leniolizib pH-függő oldékonyságot mutat: magasabb pH-értékeknél az oldékonyság kisebb. A helyi hatású antacidumokat (pl. magnézium-, alumínium- és kalciumalapú antacidumok, nátrium-hidrogén-karbonát) 2 órával a leniolizib alkalmazása előtt vagy után kell bevenni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Gyógyszerek, amelyek expozícióját a leniolizib megváltoztatja

OATP1B1, OATP1B3 és BCRP szubsztrátjai

Egyidejű alkalmazás esetén a leniolizib 2-szeresére növelte a rozuvasztatin expozícióját. A leniolizib és az OATP1B1-, OATP1B3- és BCRP-szubsztrát gyógyszerek (pl. rozuvasztatin, pitavasztatin, letermovir) egyidejű alkalmazása kerülendő.

OAT3-szubsztrátok

A leniolizib egy OAT3-gátló, és növelheti az OAT3-szubsztrátok (pl. adefovir, baricitinib, bumetanid, cefaklór, ceftizoxim, ciprofloxacín, famotidin, furoszemid, metotrexát, oszeltamivir-karboxilát, benzilpenicillin [penicillin G], tenofovir) szisztémás expozícióját. Egyidejű alkalmazás esetén a leniolizib 1,4-szeresére növelte a furoszemid expozícióját. A leniolizib és a szűk terápiás indexű OAT3-szubsztrát gyógyszerek (pl. metotrexát) egyidejű alkalmazása kerülendő.

Az UDP-glükuronozil-transzferáz (UGT) 1A1 szubsztrátjai

In vitro körülmények között a leniolizib az UGT1A1 gátlója, és bár releváns klinikai kölcsönhatás nem várható, a leniolizib és az UGT1A1-szubsztrát hatóanyagok (pl. irinotekán) együttes alkalmazása kerülendő.

Hormonális fogamzásgátlók

A leniolizib együttes adása etinilösztadiolt és levonorgesztrelt tartalmazó, egyszeri adagolású orális fogamzásgátlóval körülbelül 30%-kal növelte az etinilösztadiol-expozíciót, viszont a levonorgesztrel-expozícióra nem volt hatással. Az etinilösztadiol-expozíció növekedése valószínűleg nem csökkenti a hatóanyagként etinilösztadiolt és levonorgesztrelt tartalmazó kombinált orális fogamzásgátló hatásosságát.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / fogamzásgátlás nőknél

Fogamzóképes nőknek rendkívül hatékony fogamzásgátlási módszereket kell alkalmazniuk a Joenja-val történő kezelés alatt, valamint a gyógyszer utolsó dózisének bevitelét követően további 1 hétig. Állatkísérletek eredményei alapján a leniolizib károsíthatja a magzatot (lásd 5.3 pont). A Joenja-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell a fogamzóképes nőknél, hogy nem áll-e fenn terhesség.

Terhesség

A leniolizib terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A Joenja alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak rendkívül hatékony fogamzásgátlási módszereket.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a leniolizib és metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatokkal végzett vizsgálatok során nyert farmakokinetikai/toxikológiai adatok a leniolizib kiválasztódását igazolták a laktáló állatok tejébe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A Joenja alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

A leniolizib termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre humán adatok. Állatkísérletek a hím reprodukciós szervekre gyakorolt hatást igazoltak (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A leniolizib nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leniolizib-kezelés során leggyakrabban jelentett mellékhatások a fejfájás (32%), a hányás (16%), a testtömeg-növekedés (13%) és az alopecia (11%) voltak. A klinikai vizsgálatok laboratóriumi adatai alapján a betegek 33%-ánál volt megfigyelhető csökkent neutrophilszám.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A leniolizib biztonságosságát 38, APDS-ben szenvedő serdülőkorú és felnőtt betegnél értékelték, akik részt vettek a 2201-es vizsgálat placebokontrollos részében és egy nyílt elrendezésű biztonságossági vizsgálatban. A 38 közül 37 beteg legalább 60 héten keresztül naponta kétszer 70 mg leniolizibet kapott szájon át, 84%-uk esetében pedig 108 hétig vagy tovább tartott az expozíció. A leniolizib-kezelés medián időtartama körülbelül 4 év volt, és 10 betegnél több mint 5 évig tartott a leniolizib-expozíció.

A mellékhatások alábbi felsorolása klinikai vizsgálatok és forgalomba hozatal utáni tapasztalatok alapján készült. Az 1. táblázatban a mellékhatások szervrendszeri kategória és gyakoriság szerint vannak felsorolva. Az előfordulási gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ és $< 1/10$ között), nem gyakori ($\geq 1/1000$ és $< 1/100$ között) és ritka ($\geq 1/10\ 000$ és $< 1/1000$ között), valamint nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások csökkenő gyakorisági sorrendben kerülnek bemutatásra.

1. táblázat Mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Gyakoriság
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység*	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Nagyon gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányás	Nagyon gyakori
	Dyspepsia	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia	Nagyon gyakori
	Atopiás dermatitis**	Gyakori
	Bőrkiütés	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság	Gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Testtömeg-növekedés	Nagyon gyakori
	Csökkent neutrophilszám	Nagyon gyakori

*Túlérzékenység: beleértve a viszketést, bőrpírt, csalánkiütést, bőrkiütést, légzési vagy nyelési nehézséget (a Joenja forgalomba hozatalát követő alkalmazása során gyűjtött tapasztalatok alapján)

**Atopiás dermatitis: beleértve az atopiás dermatitist és az ekcémát

Kiválasztott mellékhatások leírása

Csökkent neutrophilszám

Hét (33%) leniolizibet kapó betegnél az abszolút neutrophilszám (ANC, absolute neutrophil count) átmenetileg 500 és 1500 sejt/ μ l közé csökkent. Egyetlen betegnél sem alakult ki 500 sejt/ μ l-nél alacsonyabb értékű ANC, és nem számoltak be neutropeniával összefüggő fertőzésről. Egy olyan esetet jelentettek, amelyben a leniolizibbel összefüggésbe hozható 3. fokozatú neutrophilszám-csökkenés jelentkezett.

Túlérzékenység

A Joenja forgalomba hozatalát követő alkalmazása során túlérzékenységi reakciókat azonosítottak.

Gyermekek és serdülők

A klinikai vizsgálatokban 13 fő, 12 és 17 év közötti beteg kapott leniolizib-kezelést. A mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága hasonló volt, mint a felnőtteknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetén a beteget monitorozni kell a toxicitás jelei tekintetében (lásd 4.8 pont). A leniolizib-túlادagolás kezelése általános szupportív intézkedésekből áll, beleértve a vitális paraméterek monitorozását, valamint a beteg klinikai állapotának megfigyelését.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunstimulánsok, egyéb immunstimulánsok, ATC kód: L03AX22

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A leniolizib szelektíven gátolja a PI3K δ működését a PI3K δ aktív kötőhelyének blokkolásával. A p110 δ katalitikus alegységet kódoló gén funkciónyerő mutációval járó (APDS1-et okozó) variánsai vagy a p85 α szabályozó alegység funkcióvesztő mutációval járó (APDS2-t okozó) variánsai egyaránt hiperaktív PI3K δ -jelátvitelhez vezetnek, ami a foszfatidil-inozitol-3,4,5-triszfoszfát és downstream irányban a foszforilált proteinkináz B (pAkt) fokozott termelését okozza. A PI3K δ gátlásával és ezáltal a PIP3 termelésének csökkentésével mérséklődik a downstream irányú Akt/emlős rapamicin-célpont (mTOR, mammalian target of rapamycin) jelátviteli útvonal hiperaktivitása, és a B- és T-sejt-populációk ebből következő hiányosságai és diszregulációja normalizálódnak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A leniolizib hatásosságát a 2201-es vizsgálatban, egy 12 hetes, randomizált, titkosított besorolású, placebokontrollos, II/III. fázisú vizsgálatban értékelték; ebben 31 olyan beteg vett részt, akiknél vagy a *PIK3CD*, vagy a *PIK3RI* gén – igazoltan APDS-hez társuló – kóros variánsa volt jelen. A betegeket 2:1 arányban randomizálták naponta kétszer vagy 70 mg leniolizibet, vagy placebót kapó csoportokba. A betegek kiinduláskori demográfiai adatait a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat Demográfiai adatok és betegségjellemzők kiinduláskor (2201-es vizsgálat)

Demográfiai adatok és betegségjellemzők	Leniolizib 70 mg (N = 21)	Placebo (N = 10)
Demográfiai adatok		
Életkor ¹ (év), átlag (SD)	22,2 (10,00)	26,7 (13,43)
Életkor-kategóriák		
< 18, n (%) (min., max.)	8 (38) (12, 17)	4 (40) (15, 17)
≥ 18, n (%) (min., max.)	13 (62) (18, 54)	6 (60) (18, 48)
Nem, n (%)		
Férfi	11 (52)	4 (40)
Nő	10 (48)	6 (60)
Rassz, n (%)		
Ázsiai	1 (5)	1 (10)
Fekete bőrű	1 (5)	1 (10)
Fehér bőrű	18 (86)	7 (70)
Egyéb	1 (5)	1 (10)
Etnikai hovatartozás, n (%)		
Hispán vagy latino	0	1 (10)
Nem hispán vagy latino	14 (67)	7 (70)
Nem jelentették	7 (33)	2 (20)
Betegségjellemzők		
APDS 1 (<i>PIK3CD</i> variáns), n (%)	16 (76)	9 (90)
APDS 2 (<i>PIK3RI</i> variáns), n (%)	5 (24)	1 (10)
Glükokortikoidok együttes alkalmazása, n (%)	12 (57)	6 (60)
Immunglobulin G (IgG) együttes alkalmazása, n (%)	14 (67)	7 (70)
Korábbi rapamicin-/szirolimusz-kezelés, n (%)	4 (19)	3 (30)

SD – szórás

¹A betegek életkorának felmérése a vizsgálat kezdetét megelőző 4. nap és az első dózis beadása között történt

A betegeknel nodalis és/vagy extranodalis lymphoproliferatio állt fenn a CT-n vagy MR-en Cheson-módszerrel kiválasztott nodalis indexlézió mérése, valamint az APDS-nek megfelelő klinikai leletek és megnyilvánulások (pl. ismételt oto-sino-pulmonalis fertőzések, szervi diszfunkció) alapján. Az mTOR-gátlók és a (szelektív vagy nem szelektív) PI3Kδ-gátlók alkalmazása tilos volt a vizsgálat kezdete előtti 6 héten belül, illetve a vizsgálat során mindvégig. Ezenkívül a vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiket a kiindulási időpontot megelőző 6 hónapban előzőleg vagy egyidejűleg B-sejt-depletáló szerekkel (pl. rituximab) kezeltek, kivéve, ha a B-lymphocyták abszolút száma normális volt a vérben. A B-sejt-depletáló szerek alkalmazása a vizsgálat teljes időtartama alatt tilos volt.

Az együttes elsődleges (co-primary) végpontok a lymphoproliferatio javulása – a lymphadenopathiának a log10-transzformált indexlézió-átmérők kiindulási szorzatösszegével (SPD) mért, kiinduláshoz viszonyított változásával meghatározva –, valamint az immunfenotípus normalizálódása – a naiv B-sejtek összes B-sejthez viszonyított százalékos arányával meghatározva – voltak. A 3. táblázat az együttes elsődleges végpontokra vonatkozó eredményeket mutatja be.

3. táblázat A kiindulási értékhez képest a 12. hétre (85. napra) bekövetkezett változás elsődleges elemzése

	Leniolizib (N = 21)	Placebo (N = 10)
Az indexléziók log10-transzformált SPD-je (kivéve azokat a betegeket, akiknél a kiinduláskor 0 lézió volt jelen)^a		
n ^b	18	8
Átlag (SD) kiinduláskor	3,03 (0,42)	3,05 (0,39)
Változás a kiinduláshoz képest, a legkisebb négyzetek módszerével megállapított középérték (SE)	-0,30 (0,04)	-0,06 (0,06)
Különbség a placebohoz képest (95%-os CI)		-0,24 (-0,37, -0,11)
p-érték		0,0012
A naiv B-sejtek az összes B-sejthez viszonyított százalékos aránya (betegek, akiknél a kiinduláskor a naiv B-sejtek aránya < 48% volt)^c		
n ^d	8	5
Átlag (SD), kiinduláskor ^e	27,16 (13,16)	30,51 (7,97)
Változás a kiinduláshoz képest, legkisebb négyzetek módszerével megállapított középérték (SE)	34,76 (3,08)	-5,37 (3,95)
Különbség a placebohoz képest (95%-os CI)		40,13 (28,51, 51,75)
p-érték		< 0,0001

CI = konfidenciaintervallum; SD = szórás; SE = standard hiba; SPD = átmérők szorzatösszege

Megjegyzés: A kiinduláshoz képest bekövetkezett változás legkisebb négyzetek módszerével megállapított középértékét, e középérték leniolizib és a placebo közötti különbségét, valamint annak p-értékét a kezelés – mint fix hatás – és a log10-transzformált kiindulási SPD – mint kovariáns – figyelembevételével végzett kovarianciaanalízis-modell segítségével állapították meg. A kiinduláskori glükokortikoid- és IVIG-használat kategóriális (igen/nem) kovariánsként szerepelt.

^aAz indexlézió méretének változását a CT-n/MR-en a Cheson-féle kritériumok szerint azonosított legnagyobb, legfeljebb 6 db nyirokcsomó log10-transzformált SPD-értékével mérték.

^bAz elemzésből kizártak minden kezelési csoportból 2 beteget a vizsgálati tervtől való eltérés miatt, továbbá 1 leniolizibet kapó beteget, akinél a kiinduláskor azonosított indexlézió teljesen megszűnt.

^cKizárólag azok a betegek kerültek be az elemzésbe, akiknél a kiinduláskor alacsony (vagyis a meghatározás szerint 48% alatti, amely a szakirodalomban a legalacsonyabb érték volt minden korosztályt figyelembe véve) volt a naiv B-sejtek százalékos aránya.

^dAz elemzésből kizártak: minden kezelési csoportból 2 beteget a vizsgálati tervtől való eltérés miatt; 5 leniolizibet és 3 placebót kapó beteget, akiknél a kiinduláskor a naiv B-sejtek aránya 48% vagy nagyobb volt; 5 leniolizibet kapó beteget, akiknél nem történt meg a 85. napi mérés; valamint 1 leniolizibet kapó beteget, akinél nem történt meg a kiindulási mérés.

^eMeghatározás szerint a kiindulás a kiindulási és az 1. napi értékek számtani átlaga, ha mindkettő rendelkezésre állt; ha pedig valamelyik érték hiányzott, akkor a meglévő értéket használták.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a leniolizib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően APDS-ben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Kivételes körülmények

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A leniolizib farmakokinetikáját egészséges alanyoknál, valamint APDS-ben szenvedő felnőtt és serdülőkorú betegeknél vizsgálták. Az egyensúlyi állapotú hatóanyag-koncentrációk várhatóan körülbelül 2–3 napos leniolizib-kezelés után érhetők el. A leniolizib farmakokinetikája hasonló az egészséges résztvevők és az APDS-betegek esetében.

Felszívódás

Egy placebokontrollos, emelkedő egyszeri és többszörös adagolású, egészséges résztvevőkkel végzett vizsgálatban a leniolizib gyorsan felszívódott éhgyomri állapotban, a maximális plazmakoncentráció eléréséig eltelt medián idő (t_{max}) pedig körülbelül 1 óra volt az adagolást követően. Úgy tűnt, hogy a t_{max} a dózistól független, és nem változott többszöri szájon át történő adagolást követően sem.

Étkezés hatása

A leniolizib egyszeri 70 mg-os dózisának magas zsirtartalmú étkezés közben való bevétele esetén 3 órával megnyúlt a felszívódási sebesség (t_{max}) (0,64 órától [éhgyomorra bevétel esetén] 3,51 órára [étkezés közbeni bevétel esetén]), és átlagosan 41%-kal csökkent a C_{max} ; a felszívódás mértéke (görbe alatti terület [area under the curve, AUC]) azonban nem. Az étkezésnek a leniolizib felszívódására gyakorolt hatása várhatóan klinikailag nem releváns (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A leniolizib plazmakoncentrációjának szisztémás csökkenése az idő múlásával biexponenciális, ami a perifériás szövetek felé történő késleltetett eloszlásra utal. A látszólagos terminális eliminációs $t_{1/2}$ körülbelül 10 óra (becslés az egyensúlyi állapotban történő kimosódás [washout] alapján). A terminális fázisban az orális alkalmazást követő medián eloszlási térfogat 33 liter és 57 liter között volt, ami azt jelzi, hogy a leniolizib eloszlási térfogata közepes vagy alacsony. Embereknél az *in vitro* vér/plazma arány 0,643.

Biotranszformáció

A leniolizib 60%-ban a májban metabolizálódott. A leniolizib elsődleges oxidatív metabolizmusában a CYP3A4 volt a legdominánsabb enzim (95,4%); más enzimek kisebb mértékben (3,5% CYP3A5, 0,7% CYP1A2 és 0,4% CYP2D6) vettek részt benne. A rekombináns CYP1A1 erős aktivitása arra utal, hogy ez az enzim valószínűleg részt vesz a leniolizib extrahepatikus szövetekben történő biotranszformációjában. A BCRP és az extrahepatikus CYP1A1 általi intestinalis szekréció nem zárható ki, mint kiválasztási útvonal.

Elimináció

A ¹⁴C-leniolizib 70 mg-os szájon át adott dózisának anyagszámát az adagolás után 168 órával (a 8. nap reggelén) 92,5% (szórás: 2,3%) volt.

A ¹⁴C-leniolizib túlnyomórészt a széklettel ürült ki (67,0%), míg a vizelettel történő kiválasztódás körülbelül 25,5% volt. A ¹⁴C-leniolizib körülbelül 70%-át 48 órán belül nyerték vissza. Napi kétszeri, körülbelül 12 órás időközlel történő adagolás során a leniolizib körülbelül 1,4-szeresére halmozódik fel az egyensúlyi állapot eléréséig (1,0–2,2 közötti tartomány), ami összhangban van a körülbelül 7 órás effektív felezési idővel ($t_{1/2}$).

Linearitás/nonlinearitás

A szisztémás gyógyszer-expozíció (AUC és maximális plazmakoncentráció [C_{max}]) dózisarányossági elemzése azt mutatja, hogy a leniolizib farmakokinetikája lineáris jellegű mind a dózis (napi kétszer 20-140 mg-os adagolás és napi egyszeri 10-400 mg-os dózisok), mind az idő tekintetében.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

A leniolizib *ex vivo* farmakodinamiáját (pAkt-pozitív B-sejtek aránya) APDS-ben szenvedő betegeknel betegenként és dózisszintenként, 4 héti naponta kétszer alkalmazott 10, 30, illetve 70 mg-os dózisok mellett értékelték. A vizsgált dózistartományon belül a magasabb leniolizib plazmakoncentráció általában a pAkt-pozitív B-sejtek nagyobb mértékű csökkenésével járt együtt, és a magasabb dózisok a csúcsérték kissé nagyobb mértékű csökkenésével, valamint tartósabb csökkenéssel függték össze. Becslések szerint a napi kétszer 70 mg dózisú leniolizib-kezelés egyensúlyi állapotban a pAkt-pozitív B-sejtek körülbelül 80%-os időátlagolt csökkenéséhez vezet.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt adagolású dózistoxicitás

Az ismételt adagolású toxicitási vizsgálatokban elsősorban a haemolymphopoeticus rendszerben – a leniolizib immunmoduláló tulajdonságaival összefüggésben –, valamint a gastrointestinalis traktusban figyelték meg hatások kialakulását egereknél, patkányoknál és majmokban. A leniolizib a lymphoid szövetekben depléciót / csökkenő aktivitást okozott, és gátolta a T-sejt-függő antitestválaszt (TDAR) patkányokban. Az immunszuppresszió következményeként az opportunista bőrfertőzések (patkányokban), illetve a gastrointestinalis toxicitás (azaz gyulladás/fertőzések egereknél és majmokban) – ami súlyos hasmenéshez és hányáshoz vezetett (csak majmokban) – fokozott előfordulását figyelték meg. A hosszú távú toxicitási vizsgálatokban, patkányokban és majmokban a megfigyelhető mellékhatást még nem okozó dózisszintek (NOAEL) mellett a kombinált hím/nőstény plazmaexpozíció ($AUC_{0-24h,u}$) a terápiás dózis mellett humán expozícióhoz hasonló volt.

Genotoxicitás és karcinogénitás

A genotoxicitási vizsgálatokban nem volt kimutatható a leniolizib mutagén, klasztogén vagy aneugén potenciálja. Az ismételt adagolású toxicitási vizsgálatokban nem találtak karcinogén potenciálra utaló jeleket (pl. hyperplasia/neoplasia). A leniolizib karcinogén potenciáljának értékelésére nem végeztek hosszú távú állatkísérleteket.

Reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitás

A patkányokkal végzett 26 hetes vizsgálatban a kisebb prosztatatömeg korrelált a mikroszkóposan látható csökkent szekrécióval. Ebben a vizsgálatban, valamint a fiatal patkányokkal végzett 10 hetes vizsgálatban a herék és mellékherék kisebb tömege és az alacsonyabb spermiumszám a csírahám és a kerek spermatidák mennyiségének, valamint a spermatocyták számának csökkenésével függött össze. Ezek a szövettani leletek 90, illetve ≥ 40 mg/ttkg/nap dózisok (ami az AUC alapján a maximálisan ajánlott humán dózis 2,4-szeresének, illetve 1,5-szeresének felel meg) esetén fordultak elő. Patkányokban 90 mg/ttkg/nap dóziséig (ami az AUC alapján az ajánlott maximális humán dózis 2,4–3,8-szeresének felel meg) nem észleltek a hímek vagy nőstények termékenységére vagy szaporodási teljesítményére gyakorolt hatást.

A patkányokon és nyulakon végzett embrionális és magzati fejlődési vizsgálatokban a legmagasabb dózisszintek mellett (120, illetve 100 mg/ttkg/nap) microphthalmiát és csökkent szemüregméretet (patkányok és nyulak esetében), illetve anophthalmiát (csak patkányoknál) mutattak ki. Nyulaknál 30 mg/ttkg/nap fölötti dózisoknál aglossiáról is beszámoltak. Az embryo-foetalis fejlődéssel kapcsolatos NOAEL-érték patkányoknál 30 mg/ttkg/nap, nyulaknál pedig 10 mg/ttkg/nap volt, ami az AUC alapján ajánlott maximális humán dózis körülbelül 1,7-szeresének, illetve 0,1-szeresének felel meg. Ezért a benyújtott adatok alapján megállapítható, hogy a leniolizib teratogén hatású patkányoknál és nyulaknál, és potenciális klinikai kockázatot jelenthet.

A pre- és postnatalis fejlődési toxicitási vizsgálatban 90 mg/ttkg/nap anyai dózis esetén az utódokat érintő mellékhatásokat figyelték meg az elválasztás előtti időszakban, amelyek az elválasztás utáni időszakban az utódok csökkent túlélésében és tartósan alacsonyabb testtömegében nyilvánultak meg. A leniolizibet a laktációs vizsgálat valamennyi mintájában kimutatták, koncentrációja dóziszfüggő módon emelkedett, és a tejben mérhető koncentráció 10–30 mg/ttkg/nap dózisok esetén az anyai plazmakoncentráció körülbelül 2–3-szorosa volt.

A 7 napos állatokkal elindított, fiatal patkányokkal végzett 10 hetes vizsgálatban 90 mg/ttkg/nap dózis mellett a mortalitási ráta növekedéséről számoltak be az elválasztás előtti időszakban (az első dózis után mért AUC az ajánlott maximális humán dózissal mért érték 9,5-szerese volt).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Laktóz-monohidrát
Mikrokristályos cellulóz (E460)
Hipromellóz (E464)
Karboximetil-keményítő-nátrium (A típusú)
Magnézium-sztearát (E572)
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)

Tabletta filmbevonata

Hipromellóz (E464)
Titán-dioxid (E171)
Sárga vas-oxid-monohidrát (E172)
Vörös vas-oxid (E172)
Talkum (E553b)
Poli(etilén-glikol) (E1521)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály alumínium indukciós záróbetéttel és gyermekbiztos polipropilén csavaros kupakkal lezárva.

Minden csomagban 1 darab, 60 tablettát tartalmazó tartály található.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2034/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
<p>Forgalomba hozatali engedélyezés utáni, beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (post-authorisation safety study, PASS):</p> <p>A leniolizib az aktivált foszfoinozítid-3-kináz-delta szindróma (APDS) legalább 45 kg testtömegű felnőtteknél, serdülőknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél történő kezelésében mutatott hosszú távú biztonságosságának és hatásosságának további jellemzése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles egy – a betegeknél mind a biztonságossági, mind a hatásossági végpontokat gyűjtő – nyilvántartáson alapuló, beavatkozással nem járó vizsgálatot elvégezni és benyújtani annak eredményeit.</p>	<p>Évente (éves újraértékeléssel) Végleges klinikai vizsgálati összefoglaló jelentés 10 éves utánkövetés után</p>
<p>A leniolizib az APDS legalább 45 kg testtömegű felnőtteknél, serdülőknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél történő kezelésében mutatott biztonságosságának és hatásosságának megfelelő monitorozásának biztosítása érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultja évente köteles megosztani a leniolizib biztonságosságával és hatásosságával kapcsolatos új információkat.</p>	<p>Évente (éves újraértékeléssel)</p>

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Joenja 70 mg filmtabletta
leniolizib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

70 mg leniolizibnek megfelelő leniolizib-foszfátot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
60 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás
Egészben kell lenyelni. Ne törje félbe, ne törje össze és ne rágja szét a tablettákat.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2034/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Joenja 70 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Joenja 70 mg filmtabletta
leniolizib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

70 mg leniolizibnek megfelelő leniolizib-foszfátot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
60 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2034/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Nem értelmezhető.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Joenja 70 mg filmtabletta leniolizib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Joenja és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Joenja szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Joenja-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Joenja-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Joenja és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Joenja a leniolizib hatóanyagot tartalmazza, amely az immunstimulánsoknak nevezett gyógyszercsoportba (olyan gyógyszerek, amelyek fokozzák az immunrendszer, a szervezet természetes védekező rendszere képességét a fertőzések és betegségek leküzdésére) tartozik.

A Joenja az aktivált foszfoinozítid-3-kináz-delta szindróma kezelésére használatos olyan felnőtteknél, serdülőknél és gyermekeknél 12 éves kortól, akiknek a testtömege 45 kg vagy nagyobb. Az aktivált foszfoinozítid-3-kináz-delta szindrómával élő embereknél az immunrendszer nem működik megfelelően, ezért nem képesek leküzdeni a fertőzéseket.

A Joenja hatóanyaga, a leniolizib gátolja a foszfoinozítid-3-kináz delta (PI3K δ) nevű fehérje aktiválódását, amely az immunrendszer szabályozásában vesz részt. Az aktivált foszfoinozítid-3-kináz-delta szindrómával élő embereknél a PI3K δ túlzott aktivitást mutat. A PI3K δ túlzott aktivitásának blokkolásával a leniolizib segít helyreállítani az immunrendszer működését, így lassíthatja a betegség előrehaladását.

2. Tudnivalók a Joenja szedése előtt

Ne szedje a Joenja-t:

- ha allergiás a leniolizibre vagy a gyógyszer („A csomagolás tartalma és egyéb információk” című 6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a Joenja szedése alatt megbetegszik.

Súlyos és esetenként halálos kimenetelű fertőzések, súlyos bőrreakciók (bőrkiütés, viszketés, bőrhámlás), nehézlégzés, súlyos hasmenés vagy bélgyulladás (kolitisz) és májproblémák fordultak elő olyan betegeknél, akik más PI3K δ -gátlókat kaptak APDS-től eltérő betegségek kezelésére. Ezeket a súlyos eseményeket a Joenja klinikai vizsgálataiban nem jelentették.

Gyermekek és serdülők

A Joenja nem alkalmazható 12 évesnél fiatalabb vagy 45 kg alatti testtömegű gyermekeknél, mert a gyógyszer hatását nem vizsgálták ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a Joenja

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel ezeket nem szabad együtt szedni a Joenja-val:

A következő gyógyszerek a leniolizib vérszintjének megemelése által növelhetik a Joenja mellékhatásainak kockázatát:

- kobicisztát, elvitegravir, indinavir, lopinavir, ritonavir, szakinavir, tipranavir – a humán immundeficiencia-vírus (HIV) okozta fertőzés kezelésére alkalmazzák,
- kurkumin – gyulladáscsökkentő gyógynövénykészítmény,
- ciklosporin – transzplantáció utáni szervkilökődés kezelésére alkalmazzák,
- danoprevir, ombitaszvir, paritaprevir – a hepatitisz C (HCV) kezelésére alkalmazzák,
- itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol – gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák,
- telitromicin, troleandomicin – baktérium okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák.

A következő gyógyszerek a leniolizib vérszintjének csökkentése által csökkenthetik a Joenja hatásosságát:

- savlekötők (alumínium-, magnézium- és kalciumalapú savlekötők, nátrium-hidrogén-karbonát) – túlzott gyomorsavtermelés miatt kialakult gyomorégés vagy emésztési zavarok esetén alkalmazzák (lásd 3. pont: „Hogyan kell szedni a Joenja-t?”),
- avaszimib – az artériákban kialakult koleszterinlerakódások (plakkok) kezelésére alkalmazzák,
- bozentán – a tüdőkeringésben kialakult magas vérnyomás (pulmonális artériás hipertónia, PAH) kezelésére alkalmazzák,
- karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin – epilepszia kezelésére alkalmazzák,
- efavirenz, etravirin – a humán immundeficiencia-vírus (HIV) okozta fertőzés kezelésére alkalmazzák,
- mitotán – daganatos betegségek kezelésére,
- modafinil – túlzott nappali álmoság (narkolepszia) kezelésére,
- nafcillin, rifabutín, rifampicin – baktérium okozta fertőzések kezelésére,
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) – depresszió és alvászavarok kezelésére alkalmazott gyógynövénykészítmény.

A Joenja növelheti a következő gyógyszerek mellékhatásainak kockázatát, mivel növeli ezen gyógyszerek vérben található mennyiségét:

- adefovir – a hepatitisz B (HBV) kezelésére alkalmazzák,
- baricitinib – reumás ízületi gyulladás kezelésére alkalmazzák,

- benzilpenicillin (penicillin G), cefaklór, ceftizoxim, ciprofloxacín – baktérium okozta fertőzések kezelésére,
- bumetanid, furoszemid – a só (nátrium) és a víz szervezetből történő kiürítésére alkalmazzák,
- famotidin – a túl sok gyomorsav okozta gyomorégés vagy emésztési zavarok megelőzésére és kezelésére alkalmazzák,
- irinotekán – vastagbél- vagy végbélrák kezelésére,
- letermovir – a citomegalovírus- (CMV-) fertőzés megelőzésére,
- metotrexát – daganatos betegségek kezelésére,
- oszeltamivir-karboxilát – az influenzavírus okozta megbetegedés kezelésére alkalmazzák,
- rozuvasztatin, pitavasztatin – a koleszterinszint csökkentésére.
- tenofovir – a HBV és a HIV kezelésére alkalmazzák,

Ha nem biztos abban, hogy a fentiek vonatkoznak-e Önre, kérdezze meg kezelőorvosát.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Kezelőorvosa a Joenja-kezelés megkezdése előtt terhességi vizsgálatot fog végezni.

Terhesség

A Joenja alkalmazása terhesség alatt nem ajánlott. Állatkísérletek alapján ez a gyógyszer károsíthatja a magzatot. Nem áll rendelkezésre információ a gyógyszer biztonságosságáról terhes nőknél történő alkalmazás esetén.

A Joenja alkalmazása nem javallott fogamzóképes nőknél, kivéve, ha a kezelés alatt, valamint a Joenja utolsó adagjának bevétele után legalább 1 hétig rendkívül hatékony fogamzásgátlást alkalmaznak. Kérdezze kezelőorvosát a megfelelő fogamzásgátló módszerekről.

Ha a Joenja-kezelés megkezdése után úgy gondolja, hogy terhes lehet, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Szoptatás

Ne szoptasson a Joenja szedése alatt. Ha Ön szoptat vagy szoptatni tervez, tájékoztassa kezelőorvosát a gyógyszer szedése előtt. Nem ismert ugyanis, hogy a leniolizib kiválasztódik-e az anyatejbe, vagy ez hatással lenne-e a gyermekére.

Termékenység

A leniolizib termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre emberekre vonatkozó adatok. Állatkísérletek arra utalnak, hogy fennáll a kockázata annak, hogy a Joenja esetleg hatással lehet a férfiak termékenységére. A gyógyszer szedése előtt tájékoztassa kezelőorvosát.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Joenja laktóz-monohidrátot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert.

A Joenja nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Joenja-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

A készítmény ajánlott adagja

Naponta kétszer egy 70 mg-os tablettá, körülbelül 12 órás eltéréssel alkalmazva az adag olyan felnőtt, serdülőkorú és 12 éves vagy idősebb gyermekkorú betegeknél, akiknek a testtömege 45 kg vagy nagyobb.

Ha a tablettá bevétele után 1 órán belül hányás jelentkezik, azonnal vegyen be egy másik tablettát. Ha a tablettá bevétele után több mint 1 óra elteltével hány, várjon, és a következő adagot a szokásos, tervezett időpontban vegye be.

A Joenja szájon át történő alkalmazásra való. Ez a gyógyszer étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető. A tablettákat egészben kell lenyelni. Ne törje félbe, ne törje össze és ne rágja szét a tablettákat.

Ha savlekötőt szed, azt a Joenja bevétele előtt vagy után 2 órával vegye be. A Joenja kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel (lásd 2. pont: „Egyéb gyógyszerek és a Joenja”).

Ha az előírtnál több Joenja-t vett be

Ha ez bekövetkezik, azonnal forduljon orvosához vagy a legközelebbi sürgősségi osztályhoz tanácsért. Tartsa magánál a tartályt és ezt a betegtájékoztatót, hogy könnyen elmondhassa, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Joenja-t

Ha elfelejtette bevenni a Joenja-t a szokásos időben, vegye be a tablettát, amint eszébe jut. Ha több mint 6 óra eltelt a kimaradt adag bevitelének tervezett időpontja óta, ne vegyen be másik tablettát, hanem várjon, és a következő adagot a szokásos, tervezett időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Joenja szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, csak ha kezelőorvosa erre utasítja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatások a következő gyakorisággal fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthetnek)

- fejfájás
- hányás
- hajhullás
- testtömeg-növekedés
- a neutrofilek (a fehérvérsejtek egyik típusa) szintjének csökkenése

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- emésztési zavar (diszpepszia)
- bőrkiütés
- viszkető, vörös és száraz bőr allergiára hajlamos embereknél (atópiás dermatitisz)
- fáradtság

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg)

- allergiás reakció (túlérzékenység), beleértve a viszketést, bőrpírt, csalánkiütést, bőrkíütést, nehézlégzést vagy nyelési nehézséget

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

A Joenja klinikai vizsgálataiban a mellékhatások a gyermek és serdülő, valamint a felnőtt betegekénél hasonlóak voltak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a **hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Joenja-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Joenja?

- A készítmény hatóanyaga a leniolizib. 70 mg leniolizibnek megfelelő leniolizib-foszfátot tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz (E460), hipromellóz (E464), karboximetil-keményítő-nátrium (A típusú), magnézium-sztearát (E572), vízmentes koloid szilícium-dioxid (E551), titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid-monohidrát (E172), vörös vas-oxid (E172), talkum (E553b), poli(etilén-glikol) (E1521) (lásd 2. pont: „A Joenja laktózt és nátriumot tartalmaz”).

Milyen a Joenja külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Joenja 70 mg filmtabletta sárga színű, ovális alakú, mindkét oldalán domború, ferdén metszett élű filmtabletta, egyik oldalán „70”, a másik oldalán „LNB” mélynyomású jelzéssel.

Minden csomagban 1 darab, 60 tablettát tartalmazó tartály található.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség évente felülvizsgál minden, erre a gyógyszerre vonatkozó új információt, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

IV. MELLÉKLET

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL A FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTTI MEGADÁSÁVAL
KAPCSOLATBAN ELŐADOTT KÖVETKEZTETÉSEK**

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **Kivételes körülmények között megadott forgalomba hozatali engedély**

A kérelem áttekintése alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a kockázat-előny profil kedvező a forgalomba hozatali engedély kivételes körülmények közötti megadásának ajánlásához, ahogy azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.