

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Joenja 70 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur leníólísíð-fosfat sem jafngildir 70 mg af leníólísíði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 241,16 mg af laktósacínhydrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Gul, sporöskjulaga, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla með skáskorinni brún með ígreypu „70“ á annarri hliðinni og „LNB“ á hinni, u.þ.b. 16 mm að lengd, 6,3 mm að breidd og 6,0 mm að þykkt.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Joenja er notað við meðferð á virkjuðu fosfínósítíð 3-kínasa delta heilkenni (APDS) hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri sem eru 45 kg á þyngd eða meira.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af lækni með reynslu af meðferð frumkomins ónæmisbrests.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 70 mg af leníólísíði tvisvar á dag með um það bil 12 klukkustunda millibili. Joenja er ætlað til notkunar hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri sem vega 45 kg eða meira.

Meðferð skal haldið áfram svo framarlega sem ávinningur greinist eða þar til óásættanleg eituráhrif koma fram.

Skammti sleppt

Ef skammtur gleymist í meira en 6 klukkustundir á sjúklingurinn ekki að taka skammtinn sem gleymdist heldur halda áfram samkvæmt venjulegri skammtaáætlun.

Ef uppköst eiga sér stað innan 1 klukkustundar frá því að leníólísíð er tekið, skal sjúklingurinn taka aðra leníólísíðtöflu eins fljótt og auðið er. Ef uppköstin eiga sér stað meira en 1 klukkustund eftir skömmtun, skal sjúklingurinn ekki taka viðbótarskammt.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun leníólísíbs hjá börnum innan við 12 ára aldur eða undir 45 kg að þyngd. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir

Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga 65 ára og eldri. Engar breytingar á skömmtun eru ráðlagðar fyrir aldraða sjúklinga.

Skert nýrnastarfsemi

Leníólísíb hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun (CrCL) 15 til 89 ml/mín.). Engar breytingar á skömmtun eru ráðlagðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Leníólísíb hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Ekki er mælt með notkun leníólísíbs hjá sjúklingum með miðlungs til alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur B eða C).

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Taka má Joenja með eða án matar. Gleypa skal töflurnar heilar. Töflurnar má ekki mylja, tyggja eða brjóta.

Magasýruminnkandi lyf

Sýrubindandi lyf með staðbundna verkun sem notuð eru að staðaldri skulu tekin annaðhvort 2 klukkustundum fyrir eða 2 klukkustundum eftir gjöf leníólísíbs (sjá kafla 4.5).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ónæmistengdar aukaverkanir

Alvarlegar, stundum banvænar, ónæmistengdar aukaverkanir svo sem alvarlegar sýkingar, alvarlegar aukaverkanir í húð (SCAR), lungnabólga, alvarlegur niðurgangur/ristilbólga og eiturvefkanir á lifur hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá önnur fosfóínósítíð 3-kínasa delta (PI3Kδ) hemla til meðferðar á blóðsjúkdómum eða föstum krabbameinum. Þessi alvarlegu tilvik hafa ekki verið tengd notkun Joenja hjá sjúklingum með APDS. Joenja er ekki samþykkt til meðferðar á blóðfræðilegu eða æxlismyndandi krabbameini.

Notkun samhliða CYP3A4-hemlum

Samhliða meðferð með öflugum sýtókróm P450 (CYP)3A4-hemli jók útsetningu fyrir leníólísíbi. Forðast skal samhliða notkun leníólísíbs og öflugra CYP3A4-hemla (sjá kafla 4.5). Ef þörf er á notkun öflugra CYP3A4-hemla er mælt með því að hætta notkun Joenja 2 dögum fyrir gjöf CYP3A4-hemils. Hefja má töku Joenja að nýju 7 dögum eftir að meðferð með CYP3A4-hemli er hætt.

Notkun samhliða CYP3A4-virkjum

Samhliða notkun getur leitt til minnkaðrar útsetningar fyrir leníólísíbi og þar með minnkaðrar virkni leníólísíbs. Því skal forðast samhliða notkun leníólísíbs og öflugra og miðlungi öflugra CYP3A4-virkja (sjá kafla 4.5).

Notkun samhliða BCRP-hemlum

Samhliða notkun getur leitt til aukinnar útsetningar fyrir leníólísíbi, sem gæti leitt til aukinnar hættu á aukaverkunum. Því skal forðast samhliða notkun leníólísíbs og öflugra hemla á BCRP-ferjur (sjá kafla 4.5).

Notkun samhliða hvarfefnum OATP1B1, OATP1B3 og BCRP

Við samhliðagjöf leníólísíbs tvöfaldaðist altæk útsetning fyrir rosuvastatíni. Forðast skal samhliða notkun leníólísíbs og lyfja sem eru hvarfefni þessara ferja (sjá kafla 4.5).

Notkun samhliða OAT3 hvarfefnum

Fyrir OAT3 hvarfefni með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. metótrexat), skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til aukaverkana og íhuga skammtastillingar ef ekki er hægt að forðast samhliða gjöf (sjá kafla 4.5).

Hvarfefni UDP-glúkúrónósýltransferasa (UGT) 1A1

In vitro, er leníólísíbi UGT1A1-hemill, og þó ekki sé búist við marktækri klínískri milliverkun skal forðast samhliðagjöf leníólísíbs með UGT1A1 hvarfefni (sjá kafla 4.5).

Magasýruminnkandi lyf

Sjúklingar sem taka sýrubindandi lyf að staðaldri skulu taka sýrubindandi lyfið annaðhvort 2 klukkustundum áður en eða 2 klukkustundum eftir að Joenja er gefið (sjá kafla 4.5).

Eiturverkanir á æxlun

Konur á barneignaraldri skulu nota afar öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með Joenja stendur og í 1 viku eftir síðasta skammt (sjá kafla 4.6). Ekki er mælt með notkun Joenja á meðgöngu eða hjá konum á barneignaraldri sem nota ekki afar öruggar getnaðarvarnir. Áður en meðferð með Joenja er hafin hjá konum á barneignaraldri þarf að staðfesta hvort þær séu þungaðar.

Hjálparefni með þekkta verkun

Laktósainnihald

Lyfið inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásög, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er því sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyf sem hafa áhrif á lyfjahvörf leníólísíbs

CYP3A4-hemlar

Leníólísib hreinsast aðallega út með oxunarefnaskiptum (aðallega hýdroxýleringu og afalkýleringu) með CYP ísóensímum (aðallega CYP3A4, 95,4%). Í rannsókn á heilbrigðum fullorðnum tvöfaldaðist útsetning fyrir leníólísíbi við samhliðagjöf leníólísíbs og ítrakónasóls, sem er öflugur CYP3A4-hemill. Forðast skal samhliða notkun leníólísíbs og öflugra CYP3A4-hemla (t.d. kóbísistats, danóprevirs, elvitegravirs, indínávirs, ítrakónazóls, ketókonazóls, lópínávirs, ombitasvírs, parítaprevirs, posakónazóls, rítónávirs, sakvínavirs, telitrómýcíns, típranávirs, tróleandómýcíns, vorikónazóls) (sjá kafla 4.4 og 5.2).

CYP3A4-virkjar

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum með leníólísíbi og öflugum og miðlungsöflugum CYP3A4-virkjum. Samhliða notkun getur leitt til minnkaðrar útsetningar fyrir leníólísíbi og þar með minnkaðrar virkni leníólísíbs. Þess vegna skal forðast samhliða notkun leníólísíbs með öflugum eða í meðallagi öflugum CYP3A4-virkjum (t.d. avasímíð, karbamazepín, mítótan, fenóbarbítal, fenýtóín, rífabútín, rífampicín, jóhannesarjurt, bósentan, efavírenz, etravírín, módafiníl, nafsillín) (sjá kafla 4.4).

BCRP-hemlar

Leníólísib er hvarfefni BCRP-ferja. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum með leníólísíbi og öflugum BCRP-hemlum. Samhliða notkun getur valdið aukinni útsetningu fyrir leníólísíbi, sem getur leitt til aukinnar hættu á aukaverkunum. Því skal forðast samhliða notkun leníólísíbs og öflugra hemla á BCRP-ferjur (t.d. kúrkúmín, ciklósporín) (sjá kafla 4.4).

Magasýruminnkandi lyf

Leníólísib sýnir pH-háða leysni og er leysnin minni við hærri pH-gildi. Sýrubindandi lyf með staðbundna verkun (t.d. sýrubindandi lyf sem innihalda magnesíum, áloxíð eða kalsíum, natríumbíkarbónat) skulu tekin annaðhvort 2 klukkustundum fyrir eða 2 klukkustundum eftir gjöf leníólísíbs (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Lyf þar sem leníólísib hefur áhrif á útsetningu

OATP1B1, OATP1B3 og BCRP hvarfefni

Við samhliðagjöf leníólísíbs tvöfaldaðist útsetning fyrir rosuvastatíni. Forðist samhliða notkun leníólísíbs og lyfja sem eru OATP1B1, OATP1B3 og BCRP hvarfefni (t.d. rósuvastatín, pítavastatín, letermovír).

OAT3 hvarfefni

Leníólísib er OAT3-hemill og getur aukið altæka útsetningu fyrir OAT3-hvarfefnum (t.d. adefóvír, barícítíníð, búmetaníð, cefaclor, ceftizóxím, cípróflóxacín, famótídín, fúrósemíð, metótrexat, óseltamívír karboxýlat, benzýlpensilín [pensilín G], tenófóvír). Við samhliðagjöf jók leníólísib útsetningu fyrir fúrósemíði 1,4-falt. Forðist samhliða notkun leníólísíbs og lyfja sem eru OAT3 hvarfefni með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. metótrexat).

Hvarfefni UDP-glúkúrónósýltransferasa (UGT) 1A1

In vitro, er leníólísib UGT1A1-hemill, og þó ekki sé búist við marktækri klínískri milliverkun skal forðast samhliðagjöf leníólísíbs með UGT1A1 hvarfefni (t.d. írinótekani).

Getnaðarvarnir með hormónum

Gjöf leníólísíbs með stökum skammti af getnaðarvörn til inntöku sem innihélt etínýlestradíól og levonorgestrel jók etínýlestradíól-útsetningu um u.þ.b. 30% án áhrifa á levonorgestrel-útsetningu. Ólíklegt er að aukning á útsetningu fyrir etínýlestradíóli minnki virkni samsettra getnaðarvarnartaflna sem samanstanda af etínýlestradíóli og levonorgestreli.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa aðeins verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaaldri/getnaðarvarnir hjá konum

Konur á barneignaraldri skulu nota afar öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með Joenja stendur og í 1 viku eftir síðasta skammt. Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsóknum getur leníólísíð valdið fösturskaða (sjá kafla 5.3). Áður en meðferð með Joenja er hafin hjá konum á barneignaraldri þarf að staðfesta hvort þær séu þungaðar.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun leníólísíðs hjá þunguðum konum. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki er mælt með notkun Joenja á meðgöngu eða hjá konum á barneignaaldri sem nota ekki afar öruggar getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort leníólísíð og umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi lyfjahvarfa-/eiturefnafræðileg gögn um dýr hafa sýnt útskilnað í mjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir nýbura/ungabörn á brjósti. Hætta skal brjóstagjöf meðan á meðferð með Joenja stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif leníólísíðs á frjósemi hjá mönnum. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á áhrif á æxlunarfæri karldýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Leníólísíð hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá meðan á meðferð með leníólísíði stóð voru höfuðverkur (32%), uppköst (16%), þyngdaraukning (13%) og hárleysi (11%). Samkvæmt rannsóknarstofugögnum úr klínískum rannsóknum upplifðu 33% sjúklinga fækkun dauftyryninga.

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi leníólísíðs var metið hjá 38 unglingum og fullorðnum með APDS sem tóku þátt í þeim hluta rannsóknar 2201 sem hafði samanburð við lyfleysu sem og í opinni öryggisrannsókn. Þrjátíu og sjö af 38 sjúklingum fengu leníólísíð 70 mg til inntöku tvisvar á dag í að minnsta kosti 60 vikur og 84% fengu leníólísíð í 108 vikur eða lengur. Miðgildi meðferðarlengdar með leníólísíði var um það bil 4 ár og 10 sjúklingar fengu leníólísíð í meira en 5 ár.

Eftirfarandi listi yfir aukaverkanir er byggður á niðurstöðum klínískra rannsókna og reynslu eftir markaðssetningu. Aukaverkanir í töflu 1 eru samkvæmt líffæraflokki og tíðni. Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir lækkandi tíðni.

Tafla 1 Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni
Ónæmiskerfi	Ofnæmi*	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar
Meltingarfæri	Uppköst	Mjög algengar
	Meltingarónot	Algengar
Húð og undirhúð	Hárleysi	Mjög algengar
	Ofnæmishúðbólga**	Algengar
	Útbrot	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Algengar
Rannsóknarniðurstöður	Þyngdaraukning	Mjög algengar
	Fækkun daufkyrninga	Mjög algengar

*Ofnæmisviðbrögð: þar á meðal kláði, roði í húð, ofsakláði, útbrot, öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar (við notkun Joenja eftir markaðssetningu)

**Ofnæmishúðbólga: þ.m.t. ofnæmishúðbólga og exem

Lýsing á völdum aukaverkunar

Fækkun daufkyrninga

Sjö sjúklingar (33%) sem fengu leníólísib fengu tímabundinn heildarfjölda daufkyrninga (e. ANC) á bilinu 500 til 1500 frumur/μl. Engir sjúklingar fengu ANC < 500 frumur/μl og ekki var greint frá neinum tilvikum sýkinga tengdum daufkyrningafæð. Tilkynnt var um eitt tilvik fækkunar daufkyrninga af gráðu 3 sem talið var tengjast leníólísíbi.

Ofnæmi

Ofnæmisviðbrögð hafa komið fram við notkun Joenja eftir markaðssetningu.

Börn

Þrettán sjúklingar á aldrinum 12 til 17 ára voru meðhöndlaðir með leníólísíbi í klínísku rannsóknunum. Tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana voru svipuð og hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Viðauka V](#).

4.9 Ofskömmun

Ef ofskömmun á sér stað þarf að fylgjast með vísbendingum um eiturvekun hjá sjúklingnum (sjá kafla 4.8). Meðferð við ofskömmun leníólísíbs felst í almennum stuðningsaðgerðum, þ.m.t. eftirliti með lífsmörkum sem og athugun á klínísku ástandi sjúklingsins.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisörvandi lyf, önnur ónæmisörvandi lyf, ATC-kóði: L03AX22

Verkunarháttur og lyfhrif

Leníólísib hamlar sértækt PI3Kδ með því að blokka virka bindisetið PI3Kδ. Afbrigði sem auka virkni í geninu sem kóðar fyrir p110δ hvataundireiningunni (sem leiðir til APDS1) eða afbrigði sem draga úr virkni í stjórnuundireiningunni p85α (sem leiðir til APDS2) leiða bæði til ofvirktrar PI3Kδ boðleiðingar sem leiðir til aukinnar framleiðslu á fosfatidýlinosítól 3,4,5 trífosfati og fosfórýleruðu prótein kínasa B (pAkt) neðar í boðferlinu. Með því að hamla PI3Kδ og minnka þannig framleiðslu á PIP3 dregur úr ofvirkni niðurstreymisferlisins Akt/mTOR, og skortur og vanstjórn á B- og T-frumum kemst í eðlilegt form.

Verkun og öryggi

Verkun leníólísíbs var metin í rannsókn 2201, 12 vikna, slembiraðaðri, tvíblindri 2./3. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá 31 sjúklingi með staðfest sjúkdómssvaldandi afbrigði tengt APDS í annaðhvort *PIK3CD* eða *PIK3R1*. Sjúklingum var slembiraðað 2:1 þannig að þeir fengu annaðhvort 70 mg af leníólísib eða lyfleysu tvisvar á sólarhring. Lýðfræðiupplýsingar um sjúklinga við upphaf rannsóknarinnar koma fram í töflu 2.

Tafla 2 Lýðfræðiupplýsingar og sjúkdómseinkenni við upphaf rannsóknar (rannsókn 2201)

Lýðfræðiupplýsingar og sjúkdómseinkenni	Leníólísib 70 mg (N=21)	Lyfleysa (N=10)
Lýðfræðiupplýsingar		
Aldur¹ (ár) meðaltal (staðalfrávik)	22,2 (10,00)	26,7 (13,43)
Aldursflokkar		
< 18, n (%)	8 (38)	4 (40)
(lágmark, hámark)	(12, 17)	(15, 17)
≥ 18, n (%)	13 (62)	6 (60)
(lágmark, hámark)	(18, 54)	(18, 48)
Kyn, n (%)		
Karlar	11 (52)	4 (40)
Konur	10 (48)	6 (60)
Kynþáttur, n (%)		
Asískir	1 (5)	1 (10)
Svartir	1 (5)	1 (10)
Hvítir	18 (86)	7 (70)
Aðrir	1 (5)	1 (10)
Þjóðaruppruni, n (%)		
Spænskættaðir eða frá rómönsku Ameríku	0	1 (10)
Ekki spænskættaðir eða frá rómönsku Ameríku	14 (67)	7 (70)
Óuppgefið	7 (33)	2 (20)
Sjúkdómseinkenni		
APDS 1 (<i>PIK3CD</i> afbrigði), n (%)	16 (76)	9 (90)
APDS 2 (<i>PIK3R1</i> afbrigði), n (%)	5 (24)	1 (10)
Sykursterar gefnir samhliða, n (%)	12 (57)	6 (60)
Ónæmisglóbúlín G (IgG) gefið samhliða, n (%)	14 (67)	7 (70)
Fyrri notkun á rapamýcíní/sírólimusi, n (%)	4 (19)	3 (30)

¹Aldur sjúklings frá rannsóknardegi -4 fram að fyrsta skammti

Sjúklingar voru með eitilfrumufjölgun í eitlum og/eða utan eitla, metið með viðmiðunaræxli í eitli sem valið var samkvæmt Cheson-aðferðinni á tölvusneiðmynd eða segulómun, og klínískar niðurstöður og einkenni samrýmanleg APDS (t.d. saga um endurteknar eyrna-, skúta- og lungnasýkingar og truflanir á líffærastarfsemi). mTOR-hemlar og PI3Kδ-hemlar (sérvirkir eða ósérvirkir) voru ekki leyfðir innan 6 vikna frá grunnmælingu og meðan á rannsókninni stóð. Auk þess voru sjúklingar sem höfðu fengið eða voru í samhliða meðferð með B-frumufækkandi lyfjum (svo sem rítúxímabi) innan 6 mánaða frá upphafi útilokaðir frá rannsókninni nema heildarfjöldi B-eitilfruma í blóði væri eðlilegur. B-frumufækkandi lyf voru bönnuð allt til enda rannsóknarinnar.

Samhliða aðalendapunktur verkunar voru framför í eitilfrumufjölda mælt sem breyting frá upphafi eitlastækkunar mælt með log10-ummyndaðri summu margfeldisþvermála (e. sum of product diameter, SPD) viðmiðunarskemmda og normalisering ónæmissvipgerðar mæld sem hlutfall óreyndra (naïve) B-frumna af öllum B-frumum. Tafla 3 sýnir niðurstöður fyrir aðalendapunktana.

Tafla 3 Frumgreining á breytingu frá upphafsgildi í viku 12 (dagur 85)

	Leníólísib (N=21)	Lyfleysa (N=10)
Log10-ummyndað SPD á viðmiðunarskemmdum (að frátöldum sjúklingum með 0 skemmdir í upphafi)^a		
n^b	18	8
Meðaltal í upphafi (staðalfrávik)	3,03 (0,42)	3,05 (0,39)
Breyting frá upphafi, meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja)	-0,30 (0,04)	-0,06 (0,06)
Mismunur samanborið við lyfleysu (95% öryggisbil)		-0,24 (-0,37, -0,11)
p-gildi		0,0012
Hlutfall óreyndra B-frumna af öllum B-frumum (sjúklingar með < 48% af óreyndum B-frumum í upphafi)^c		
n^d	8	5
Meðaltal ^e í upphafi (staðalfrávik)	27,16 (13,16)	30,51 (7,97)
Breyting frá upphafi, meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja)	34,76 (3,08)	-5,37 (3,95)
Mismunur samanborið við lyfleysu (95% öryggisbil)		40,13 (28,51, 51,75)
p-gildi		<0,0001

SPD=summa margfeldisþvermála

Ath.: Breyting á meðaltali minnstu fervika frá upphafi, mismunur á breytingu á meðaltali minnstu fervika frá upphafi milli leníólísibs og lyfleysu og p-gildi þess fengust úr líkani greiningar á samdreifni með meðferð sem bundin áhrif og log10-ummyndaðri SPD við upphaf sem skýribreytu. Notkun bæði sykurstera og ónæmisglóbúlins í æð við upphaf var höfð með sem flokkunarbreyta (já/nei).

^aBreyting á stærð viðmiðunarskemmdar var mæld með log10-ummyndaðri summu margfeldis þvermála (SPD) stærstu eitla (hámark 6) sem greindir voru samkvæmt Cheson skilyrðum með tölvusneiðmyndatöku/segulómum.

^bGreiningin útilokaði tvo sjúklinga úr hvorum meðferðarhópi vegna fráviks frá rannsóknaráætlun og einn sjúkling sem fékk leníólísib þar sem viðmiðunarskemmd sem greindist í upphafi lagaðist fullkomlega.

^cAðeins sjúklingar með minnkað hlutfall óreyndra B-frumna í upphafi (skilgreint sem undir 48%, sem er lægsta gildið fyrir alla aldurshópa samkvæmt heimildum) voru teknir með í greininguna.

^dGreiningin útilokaði tvo sjúklinga úr hvorum meðferðarhópi vegna fráviks frá rannsóknaráætlun, 5 sjúklinga sem fengu leníólísib og 3 sjúklinga sem fengu lyfleysu með meira en eða jafnt og 48% óreyndar B-frumur í upphafi, 5 sjúklinga sem fengu leníólísib án mælinga á degi 85 og 1 sjúkling sem fékk leníólísib án mælinga í upphafi.

^eUpphafsgildi er skilgreint sem hreint meðaltal gildanna við upphaf og á degi 1 þegar bæði voru tiltæk, og ef annað gildið vantaði var hitt notað.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á leníólísibi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við APDS (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Undantekningartilvik

Lyfið hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og þessi samantekt á eiginleikum lyfs verður uppfærð eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahlvörf leníólísíbs hafa verið rannsökuð hjá heilbrigðum einstaklingum og fullorðnum sjúklingum og sjúklingum á unglingsaldri með APDS. Búast má við að styrkur leníólísíbs nái jafnvægi eftir að meðferð með lyfinu hefur staðið í u.þ.b. 2 til 3 daga. Lyfjahlvörf leníólísíbs eru svipuð hjá heilbrigðum þátttakendum og APDS-sjúklingum.

Frásög

Í samanburðarrannsókn við lyfleysu með vaxandi skammtagjöf, stak- og fjölskammta, hjá heilbrigðum þátttakendum, frásogaðist leníólísíð hratt á fastandi maga og var miðgildi tímans fram að mestu plasmabéttni (t_{max}) u.þ.b. 1 klst. eftir skammtagjöf. T_{max} virtist óháð skammti og breyttist ekki eftir marga skammta gefna um munn.

Áhrif matar

Samhliðagjöf staks 70 mg skammts af leníólísíði með fituríkri máltíð tafði upptöku (T_{max}) um 3 klukkustundir (0,64 klukkustundir [á fastandi maga] til 3,51 klukkustundir [eftir neyslu matar]) og minnkaði C_{max} að meðaltali um 41% en ekki magn frásogs (flatarmál undir ferli [AUC]). Ekki er búist við að áhrif fæðu á frásög leníólísíbs séu klínískt marktæk. (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Altæk hrörnun plasmabéttni leníólísíbs yfir tíma er tvíveldisvísileg sem bendir til tafar á dreifingu til útlægra vefja. Helmingunartími ($t_{1/2}$) sýnilegs lokaútskilnaðar er u.þ.b. 10 klst. (mat út frá útskolun lyfs við jafnvægi). Miðgildi dreifingarrúmmáls eftir inntöku á lokastigi var á bilinu 33 l til 57 l, sem bendir til þess að dreifingarrúmmál leníólísíbs sé miðlungs til lágt. Í mönnum er hlutfall blóðs/plasma *in vitro* 0,643.

Umbrot

Leníólísíð umbrotnaði um 60% í lifur og var CYP3A4 helsta ensímið sem kom við sögu (95,4%) í aðaloxunarefnaskiptum leníólísíbs. Önnur ensím komu lítilsháttar við sögu (CYP3A5 3,5%, CYP1A2 0,7% og CYP2D6 0,4%). Sterk virkni raðbrigða CYP1A1 bendir til mögulegrar þátttöku þessa ensíms í umbroti leníólísíbs í vefjum utan lifrar. Ekki er hægt að útiloka þarmaseytingu BCRP og CYP1A1 utan lifrar sem útskilnaðarleiðir.

Brotthvarf

Massajafnvægi við inntöku 70 mg skammts ^{14}C -leníólísíð var 92,5% (staðalfrávik: 2,3%) 168 klukkustundum eftir skammt (að morgni dags 8).

^{14}C -leníólísíð skildist aðallega út með saur (67,0%) en útskilnaður með þvagi var u.þ.b. 25,5%. Um það bil 70% af ^{14}C -leníólísíðinu var endurheimt innan 48 klukkustunda. Við skömmun tvisvar á dag með um það bil 12 klukkustunda millibili safnast leníólísíð upp um það bil 1,4-falt til að ná jafnvægi (á bilinu 1,0 til 2,2), sem samræmist virkum helmingunartíma. ($t_{1/2}$) á um það bil 7 klukkustundum.

Línulegt/ólinulegt samband

Skammtahlutfallsgreining á altækri útsetningu fyrir lyfinu (AUC og hámarksbéttni í plasma [C_{max}]) bendir til þess að lyfjahlvörf leníólísíbs séu línuleg bæði hvað varðar skammt (20 til 140 mg tvisvar á dag og stakir skammtar frá 10 til 400 mg/dag) og tíma.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Ex vivo lyfhrif leníólísíbs (hlutfall pAkt-jákvæðra B-frumna) voru metin milli einstaklinga við 10, 30 og 70 mg skammt tvisvar á dag í 4 vikur fyrir hverja skammtastærð hjá sjúklingum með APDS. Innan skammtabilsins sem skoðað var, var hærri plasmabéttni leníólísíbs almennt tengd við meiri fækkun pAkt-jákvæðra B-frumna og hærri skammtar voru tengdir við lítilla aukna hámarksfækkun sem og

varanlegri fækkun. Áætlað er að meðferð með 70 mg af leníólísíbi tvisvar á dag við jafnvægi valdi að meðaltali u.þ.b. 80% fækkun pAkt-jákvæðra B-frumna.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Áhrifin sem komu fram í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta voru aðallega í blóð-/vessaseytikerfinu sem tengist ónæmisstillandi eiginleikum leníólísíbs og meltingarvegi í músum, rottum og öpum. Leníólísíbi olli frumufæð/minnkaðri virkni í eítílvefjum og hamlaði T-frumuháðu mótefnaviðbragði hjá rottum. Vegna ónæmisbælingar kom fram fjölgun á tilfallandi húðsýkingum (hjá rottum) og eiturverkunum á meltingarveg (þ.e. bólgum/sýkingum hjá músum og öpum) sem leiddi til alvarlegs niðurgangs og uppkasta (aðeins hjá öpum). Við mörk engra merkjanlegra skaðlegra áhrifa (NOAEL) hjá rottum og öpum í rannsóknunum á langvinnum eiturverkunum var samsett útsetning í plasma ($AUC_{0-24h,u}$) hjá karl- og kvendýrum áþekk útsetningu hjá mönnum við meðferðarskammt.

Eiturverkanir á erfðafni og krabbameinsvaldandi áhrif

Leníólísíbi reyndist ekki stökkbreytandi, litningabrenglandi eða mislitnunarvaldandi í rannsóknum á eiturverkunum á erfðafni. Engin merki um krabbameinsvaldandi eiginleika (t.d. ofvöxt/æxlismyndun) fundust í rannsóknum á eiturverkunum við endurtekna skammta. Langtíma rannsóknir á dýrum til að meta krabbameinsvaldandi áhrif leníólísíbs hafa ekki verið gerðar.

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Í 26 vikna langri rannsókn á rottum sýndi minni þyngd blöðruhálskirtils fylgni við minnkað seyti sem greindist í smásjá. Í þessari rannsókn og 10 vikna rannsókn á ungum rottum tengdist lægri þyngd eistna og eistnalyppna og minni sáðfrumufjöldi minnkun kímþekju, kringlóttum sæðisfrumum og fækkun sæðisfrumuvísa. Þessar vefjafræðilegu niðurstöður komu fram við 90 og ≥ 40 mg/kg/dag, í þeirri röð (sem samsvarar 2,4- og 1,5-földum ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn miðað við AUC). Engin áhrif á frjósemi eða æxlunargetu hjá karlkyns eða kvenkyns rottum komu fram við skammta allt að 90 mg/kg/dag (sem samsvarar 2,4 til 3,8-földum ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn miðað við AUC).

Rannsóknir á þroska fósturvísa og fóstura hjá rottum og kaninum sýndu fram á smáeygð ásamt minnkaðri stærð augntóttar (rottur og kanínur) og augnleysi (aðeins rottur) við hæstu skammta (120 og 100 mg/kg/dag, í þeirri röð). Hjá kaninum var einnig greint frá tunguleysi frá 30 mg/kg/dag. NOAEL-gildi fyrir þroska fósturvísis og fósturs voru 30 mg/kg/dag hjá rottum og 10 mg/kg/dag hjá kaninum, sem samsvarar um það bil 1,7- og 0,1-földum ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn byggt á AUC, í þeirri röð. Því má álykta, byggt á framlögðum gögnum, að leníólísíbi sé vansköpunarvaldandi hjá rottum og kaninum og að það gæti hugsanlega skapað klíníska áhættu.

Í rannsókn á eituráhrifum á þroska hjá rottum fyrir og eftir fæðingu komu fram aukaverkanir á afkvæmi á tímabilinu fyrir afvenslun sem birtust sem minnkuð lifun ungvíðis og viðvarandi minni þyngd ungvíðis eftir afvenslun, við skammta móður upp á 90 mg/kg/dag. Leníólísíbi greindist í öllum brjóstamjólkursýnum í rannsókninni, þar sem þéttni leníólísíbs jókst skammtaháð og leiddi til þéttni sem var um það bil 2- til 3-falt hærri en plasmabéttni móður, við skammt upp á 10 til 30 mg/kg/dag.

Í 10 vikna rannsókninni á ungum rottum sem hófst á 7 daga gömlum dýrum var greint frá aukinni dánartíðni á tímabilinu fyrir afvenslun við 90 mg/kg/dag (AUC-gildi mæld eftir fyrsta skammt voru 9,5-falt hærri en ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi (E460)
Hýprómellósi (E464)
Natríumsterkjuglýkólat (gerð A)
Magnesíumsterat (E572)
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)

Töfluhúð

Hýprómellósi (E464)
Títandíoxíð (E171)
Gult járnoxíð, einhýdrat (E172)
Rautt járnoxíð (E172)
Talkúm (E553b)
Pólýetýlenglýkól (E1521)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

30 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Lyfjaglas úr háþéttnipólýetýleni sem lokað er með innsigli úr áli og barnaöryggisskrúfloki úr pólýprópýleni.

Hver pakkning inniheldur 1 glas með 60 töflum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2034/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR
ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ
ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UN DANTEKNINGARTILVIK**

A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UN DANTEKNINGARTILVIK

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Rannsóknir án inngrips á öryggi eftir markaðssetningu (PASS): Til að greina frekar langtímaöryggi og verkun leníólísíbs við meðferð á virkjuðu fosfóínósítíð 3-kínasa delta heilkenni (APDS) hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri og sem vega 45 kg og meira, skal markaðsleyfishafi framkvæma og senda inn niðurstöður úr rannsóknum án inngrips byggt á á skráningu hjá sjúklingum þar sem safnað var upplýsingum um endapunkta bæði öryggis og verkunar.	Árlega (með árlegu endurmati) Lokaskýrsla klínískrar rannsóknar (CSR) eftir 10 ára eftirfylgni
Til að tryggja fullnægjandi eftirlit með öryggi og verkun leníólísíbs við meðferð á APDS hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri og sem vega 45 kg og meira, skal markaðsleyfishafi uppfæra árlega allar nýjar upplýsingar varðandi öryggi og verkun leníólísíbs.	Árlega (með árlegu endurmati)

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Joenja 70 mg filmuhúðaðar töflur
leníólísíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur leníólísíð-fosfat sem jafngildir 70 mg af leníólísíði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósaeinhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Gleypið heilar. Töflurnar má ekki mylja, tyggja eða brjóta.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2034/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Joenja 70 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐI Á GLASI****1. HEITI LYFS**

Joenja 70 mg filmuhúðaðar töflur
leníólísíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur leníólísíð-fosfat sem jafngildir 70 mg af leníólísíði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósaeinhýdrat.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2034/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Á ekki við.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Joenja 70 mg filmuhúðaðar töflur leníólísib

▼ Þetta lyf er undir sérstökueftirliti til að upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú eða barnið byrjið að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Joenja og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Joenja
3. Hvernig nota á Joenja
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Joenja
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Joenja og við hverju það er notað

Joenja inniheldur virka efnið leníólísib, sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast ónæmisörvandi lyf (lyf sem auka getu ónæmiskerfisins, náttúrulegra varna líkamans, til að berjast gegn sýkingum og sjúkdómum).

Joenja er notað hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri sem vega 45 kg eða meira til að meðhöndla virkjað fosfóínósítíð 3-kínasa delta heilkenni (APDS). Hjá fólki með APDS vinnur ónæmiskerfið ekki rétt sem gerir því ókleift að berjast gegn sýkingum.

Virka efnið í Joenja, leníólísib, hindrar virkjun próteins sem kallast fosfóínósítíð 3-kínasa delta (PI3Kδ), sem tekur þátt í stjórnun ónæmiskerfisins. Fólk með APDS er virkni PI3Kδ of mikil. Með því að koma í veg fyrir óhóflega virkni PI3Kδ hjálpar leníólísib til við að koma ónæmiskerfinu í eðlilegt horf og þar með hugsanlega hægja á framgangi sjúkdómsins.

2. Áður en byrjað er að nota Joenja

Ekki má nota Joenja

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir leníólísibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6 „Pakkningar og aðrar upplýsingar“)

Varnaðarorð og varúðarreglur

Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú veikist á meðan þú tekur Joenja.

Alvarlegar og stundum banvænar sýkingar, alvarleg húðviðbrögð (útbrot, kláði, flögnun húðar), öndunarerfiðleikar, alvarlegur niðurgangur eða ristilbólga og lifrarástand hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá aðra PI3Kδ-hemla til meðferðar við öðrum sjúkdómum en APDS. Þessi alvarlegu tilvik voru ekki tilkynnt í klínískum rannsóknum á Joenja.

Börn og unglingar

Gefið ekki Joenja börnum yngri en 12 ára eða sem vega minna en 45 kg þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Joenja

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú notar eitthvert eftirfarandi lyfja þar sem ekki má taka þau með Joenja:

Eftirfarandi lyf geta aukið hættuna á aukaverkunum af völdum Joenja með því að auka magn þess í blóði:

- kóbísistat, elvitegravír, indinavír, lopínavír, ritónavír, saquinavír, tipranavír – notuð til meðferðar við sýkingu af völdum alnæmisveiru (HIV)
- kúrkúmin – jurtalyf notað við bólgum
- cíklósporín – notað til meðferðar við líffærahöfnun eftir líffæraflutning
- danóprevír, ombitasvír, paritaprevír – notuð til meðferðar við lifrabólgu C (HCV)
- ítrakónazól, ketókónazól, posakónazól, vorikónazól – notuð við sveppasýkingum
- telitrómýsín, tróleandómýsín – notuð við bakteríusýkingum

Eftirfarandi lyf geta dregið úr virkni Joenja með því að minnka magn þess í blóði:

- sýrubindandi lyf (t.d. sýrubindandi lyf sem innihalda ál, magnesíum eða kalsíum, natríumbíkarbónat) – við brjóstsviða eða meltingartruflunum vegna of mikillar magasýru (sjá kafla 3 „Hvernig nota á Joenja“)
- avasímíb – notað við útfellingum kólesteróls í slagæðum
- bósentan – notað við lungnaslagæðaháþrýstingi (PAH)
- karbamasepín, fenóbarbital, fenýtóín – notuð við flogaveiki
- efavírenz, etravírín – notuð til meðferðar við sýkingu af völdum alnæmisveiru (HIV)
- mítótan – notað við krabbameini
- modafiníl – til meðferðar við óhóflegri syfju að degi til (drómasýki)
- nafsillín, rifabútín, rifampicín – við bakteríusýkingum
- Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) – jurtalyf notað við þunglyndi og svefnvandamálum

Joenja getur aukið hættuna á aukaverkunum eftirfarandi lyfja með því að auka magn þessara lyfja í blóði:

- adefóvír – notað til meðferðar við lifrabólgu B (HBV)
- baricitiníb – notað til að meðhöndla íktsýki
- bensýlpenisilín (penisilín G), cefaklor, ceftizoxím, ciprófloxasín – til meðferðar við bakteríusýkingum
- bumetaníð, fúrósemið – notað til að losa salt (natríum) og vatn úr líkamanum
- famótíðín – notað til að koma í veg fyrir og meðhöndla brjóstsviða eða meltingartruflanir vegna of mikillar magasýru
- írínótekan – til meðferðar við krabbameini í ristli eða endaparmi
- letermovír – til að koma í veg fyrir stórfrumuveirusýkingu (CMV)
- metótrexat – notað við krabbameinsmeðferð
- oseltamivír karboxýlat – notað til meðferðar við influensu

- rósuvastatín, pitavastatín – til að lækka kólesteról
- tenófóvír – notað til að meðhöndla HBV og HIV

Ef þú ert ekki viss um hvort ofangreint á við þig skaltu spyrja lækinn þinn.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Læknirinn þinn mun framkvæma þungunarpróf til að kanna hvort þú sért þunguð áður en meðferð með Joenja hefst.

Meðganga

Ekki er mælt með notkun Joenja á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda til þess að lyfið geti skaðað ófætt barn. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi þessa lyfs hjá þunguðum konum.

Joenja er ekki ráðlagt fyrir konur sem geta orðið þungaðar, nema þær noti mjög öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir síðasta skammt af Joenja. Spyrðu lækinn þinn um viðeigandi getnaðarvarnir.

Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú telur að þú kunnir að vera þunguð eftir að hafa hafið meðferð með Joenja.

Brjóstagið

Ekki gefa barni brjóst meðan þú notar Joenja. Láttu lækinn vita áður en þú notar þetta lyf ef þú ert með barn á brjósti eða hyggst gefa brjóst. Ástæðan er að ekki er vitað hvort Joenja berist í brjóstamjól eða hvort það hefði áhrif á barnið.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif leníólísíbs á frjósemi hjá mönnum. Rannsóknir á dýrum benda til þess að Joenja hafi áhrif á frjósemi karldýra. Láttu lækinn vita áður en þú notar þetta lyf.

Akstur og notkun véla

Þetta lyf hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni þína til aksturs eða notkunar véla.

Joenja inniheldur laktósaeinhýdrat

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Joenja inniheldur natríum

Lyfið inniheldur innan við 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er því sem næst „natríumlaust“.

3. Hvernig nota á Joenja

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Ráðlagður skammtur er

Ein 70 mg tafla tvisvar á dag, með um það bil 12 klukkustunda millibili, fyrir fullorðna og unglinga 12 ára og eldri sem vega meira en 45 kg.

Ef uppköst eiga sér stað innan 1 klukkustundar eftir að taflan er tekin skaltu taka aðra töflu strax. Ef þú kastar upp meira en 1 klukkustund eftir að hafa tekið töfluna skaltu bíða og taka næsta skammt á venjulegum tíma samkvæmt áætlun.

Joenja er til inntöku. Taka má lyfið með eða án matar. Gleypa skal töflurnar heilar. Töflurnar má ekki mylja, tyggja eða brjóta.

Ef þú tekur sýrubindandi lyf taktu það 2 klukkustundum fyrir eða 2 klukkustundum eftir að Joenja er tekið. Joenja getur haft milliverkanir við önnur lyf (sjá kafla 2, „Notkun annarra lyfja samhliða Joenja“).

Ef tekinn er stærri skammtur af Joenja en mælt er fyrir um

Hafðu strax samband við lækinn eða næstu bráðamóttöku til að fá ráðleggingar ef það gerist. Taktu lyfjaglasíð og þennan fylgiseðil með þér þannig að þú getir auðveldlega lýst því sem þú tókst.

Ef gleymist að taka Joenja

Ef þú gleymir að taka Joenja á venjulegum tíma skaltu taka töfluna um leið og þú manst eftir því. Ekki taka töflu ef meira en 6 klukkustundir eru liðnar frá því að þú áttir að taka skammtinn. Bíddu og taktu næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Joenja

Ekki hætta að taka lyfið nema lækinn segi þér það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir kunna að koma fyrir með eftirfarandi tíðni:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- uppköst
- hármisssir
- þyngdaraukning
- fækkun daufkyrninga, tegund hvítra blóðkorna

Algengar (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- meltingarónot (meltingartruflanir)
- útbrot
- ofnæmishúðbólga (kláði, rauð og þurr húð hjá einstaklingum sem eru oft með ofnæmi)
- þreyta

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- ofnæmisviðbrögð (ofnæmi) þar á meðal kláði, roði í húð, ofsakláði, útbrot, öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá unglingum

Aukaverkanir voru svipaðar hjá unglingum og fullorðnum sjúklingum í klínísku rannsóknunum á Joenja.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Viðauka V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Joenja

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Joenja inniheldur

- Virka innihaldsefnið er leníólísíð. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur leníólísíð-fosfat sem jafngildir 70 mg af leníólísíði.
- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi (E460), hýprómellósi (E464), natríumsterkjuglýkólat (tegund A), magnesíumsterat (E572), vatnsfrí kísilkvoða (E551), titandíoxíð (E171), gult járnóxíð einhýdrat (E172), rautt járnóxíð (E172), talkúm (E553b), pólýetýlen-glýkól (E1521) (sjá kafla 2 „Joenja inniheldur laktósa og natríum“).

Lýsing á útliti Joenja og pakkingastærðir

Joenja 70 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, sporöskjulaga, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með skáskornum brúnum, ígreypstar með „70“ á annarri hliðinni og „LNB“ á hinni.

Hver pakking inniheldur 1 glas með 60 töflum.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI IV

**NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM VEITINGU MARKAÐSLEYFIS
SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Markaðsleyfi samkvæmt ferli um undantekningartilvik**

Að undangengnu mati á umsókninni er það álit CHMP að áhættu-ávinningshlutfallið réttlæti að mælt sé með veitingu markaðsleyfis samkvæmt ferli um undantekningartilvik eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni (European Public Assessment Report; EPAR).