

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Questo medicinale è soggetto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli professionisti sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per le informazioni su come segnalare le reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Joenja 70 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene leniolisib fosfato equivalente a 70 mg di leniolisib.

Eccipiente con effetto noto

Ogni compressa rivestita con film contiene 241,16 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film di colore giallo, di forma ovale, biconvessa, con bordi smussati con impresso "70" su un lato e "LNB" sull'altro lato, di circa 16 mm di lunghezza, 6,3 mm di larghezza e 6,0 mm di spessore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Joenja è indicato per il trattamento della sindrome da attivazione PI3K-delta (fosfoinositide-3-chinasi-delta, APDS), negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con un peso di almeno 45 kg.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione delle deficienze immunitarie primarie.

Posologia

La dose raccomandata è pari a 70 mg di leniolisib due volte al giorno a circa 12 ore di distanza. Joenja è indicato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con un peso di almeno 45 kg.

Il trattamento deve essere continuato fintanto che si osservano benefici o fino a quando non si verificano tossicità inaccettabili.

Dose saltata

Se una dose è stata saltata da più di 6 ore, il paziente non deve assumere la dose saltata, ma riprendere l'assunzione successiva all'orario programmato.

In caso di vomito entro 1 ora dall'assunzione di leniolisib, il paziente deve assumere il prima possibile un'altra compressa di leniolisib. Se il vomito si manifesta più di 1 ora dopo l'assunzione, il paziente non deve assumere una dose addizionale.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

In bambini di età inferiore a 12 anni o di peso inferiore a 45 kg, la sicurezza e l'efficacia di leniolisib non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani

Per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni, i dati relativi non sono disponibili. Nei pazienti anziani, non sono consigliate modifiche del dosaggio.

Compromissione renale

Leniolisib non è stato studiato in pazienti con compromissione renale (*clearance* della creatinina (CrCL) da 15 a 89 ml/min.). Nei pazienti con compromissione renale, non sono consigliate modifiche del dosaggio.

Compromissione epatica

Leniolisib non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (classificazione Child-Pugh B o C), l'uso di leniolisib non è consigliato.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Joenja può essere assunto con o senza cibo. Le compresse devono essere deglutite intere. Le compresse non vanno spezzate, schiacciate o masticate.

Agenti che riducono l'acido gastrico

Per i pazienti che fanno uso cronico di antiacidi ad azione locale, l'antiacido deve essere assunto 2 ore prima o 2 ore dopo la somministrazione di leniolisib (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Eventi avversi immuno-correlati

In pazienti che hanno ricevuto altri inibitori della fosfoinositide-3-chinasi delta (PI3K δ) per il trattamento di tumori ematologici o solidi, si sono manifestati eventi avversi immuno-correlati gravi, talvolta fatali, quali infezioni gravi, reazioni avverse cutanee gravi (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR), polmonite, diarrea/colite grave ed epatotossicità. Nei pazienti con APDS, questi eventi gravi non sono stati associati all'uso di Joenja. Joenja non è approvato per il trattamento di tumori ematologici o solidi.

Combinazione con inibitori del CYP3A4

La terapia concomitante con un forte inibitore del citocromo P450 (CYP)3A4 ha aumentato l'esposizione a leniolisib. L'uso concomitante di leniolisib con forti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Se è necessario l'utilizzo di forti inibitori del CYP3A4, si raccomanda di interrompere Joenja 2 giorni prima della somministrazione dell'inibitore del CYP3A4. Joenja può essere ripreso 7 giorni dopo l'interruzione della somministrazione dell'inibitore del CYP3A4.

Combinazione con induttori del CYP3A4

L'uso concomitante potrebbe ridurre l'esposizione a leniolisib e pertanto ridurne l'efficacia. Pertanto, l'uso concomitante di leniolisib con induttori forti e moderati del CYP3A4 deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Combinazione con inibitori della BCRP

L'uso concomitante potrebbe aumentare l'esposizione a leniolisib, il che potrebbe comportare un rischio maggiore di reazioni avverse. Pertanto, l'uso concomitante di leniolisib con inibitori forti dei trasportatori della proteina di resistenza del cancro della mammella (BCRP) deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Combinazione con substrati dei trasportatori di anioni organici (OAT)P1B1 e OATP1B3, e della proteina di resistenza del cancro della mammella (BCRP)

Quando somministrato in associazione, leniolisib ha aumentato di 2 volte l'esposizione sistemica alla rosuvastatina. L'uso concomitante di leniolisib con medicinali che sono substrati di questi trasportatori deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Combinazione con substrati di OAT3

Per i substrati di OAT3 con un ristretto indice terapeutico (ad es., metotrexato), se la somministrazione concomitante non può essere evitata, bisogna monitorare i pazienti per rilevare eventi avversi e prendere in considerazione modifiche della dose (vedere paragrafo 4.5).

Substrati dell'UDP-glucuronosiltransferasi (UGT) 1A1

In vitro, leniolisib è un inibitore dell'UGT1A1 e, sebbene non si preveda un'interazione clinica rilevante, la somministrazione concomitante di leniolisib con un substrato dell'UGT1A1 deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

Agenti che riducono l'acido gastrico

Per i pazienti che fanno uso cronico di antiacidi, l'antiacido deve essere assunto 2 ore prima o 2 ore dopo la somministrazione di Joenja (vedere paragrafo 4.5).

Tossicità riproduttiva

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi molto efficaci durante l'assunzione di Joenja e per 1 settimana dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.6). Joenja non è consigliato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi molto efficaci. Nelle donne in età fertile, prima di iniziare il trattamento con Joenja, verificare lo stato di gravidanza .

Eccipienti con effetto noto

Contenuto di lattosio

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, totale deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa rivestita con film, pertanto il medicinale è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali che influiscono sulla farmacocinetica di leniolisib

Inibitori del CYP3A4

Leniolisib viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo ossidativo (principalmente idrossilazione e dealchilazione) dagli isoenzimi CYP (principalmente CYP3A4, 95,4%). In uno studio condotto su adulti sani, la somministrazione concomitante di leniolisib e itraconazolo, un forte inibitore del CYP3A4, ha determinato un aumento di 2 volte dell'esposizione a leniolisib. L'uso concomitante di leniolisib con forti inibitori del CYP3A4 (ad es., cobicistat, danoprevir, elvitegravir, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, lopinavir, ombitasvir, paritaprevir, posaconazolo, ritonavir, saquinavir, telitromicina, tipranavir, troleandomicina, voriconazolo), deve essere evitato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Induttori del CYP3A4

Non sono stati condotti studi di interazione con leniolisib e induttori forti e moderati del CYP3A4. L'uso concomitante potrebbe ridurre l'esposizione a leniolisib e, quindi, ridurre l'efficacia. Pertanto, l'uso concomitante di leniolisib con induttori forti e moderati del CYP3A4 (ad es., avasimibe, carbamazepina, mitotano, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina, erba di San Giovanni, bosentan, efavirenz, etravirina, modafinil, nafcillina), deve essere evitato (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori della BCRP

Leniolisib è un substrato dei trasportatori della BCRP. Non sono stati condotti studi di interazione con leniolisib e forti inibitori della BCRP. L'uso concomitante potrebbe aumentare l'esposizione a leniolisib, il che potrebbe comportare un rischio maggiore di effetti avversi. Pertanto, l'uso concomitante di leniolisib con forti inibitori della BCRP (ad es., curcumina, ciclosporina), deve essere evitato (vedere paragrafo 4.4).

Agenti che riducono l'acido gastrico

Leniolisib presenta solubilità dipendente dal pH, con solubilità più bassa a valori di pH più elevati. Gli antiacidi che agiscono localmente (ad es., antiacidi a base di magnesio, alluminio e calcio, bicarbonato di sodio), devono essere assunti 2 ore prima o 2 ore dopo la somministrazione di leniolisib (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Medicinali la cui esposizione è alterata da leniolisib

Substrati di OATP1B1, OATP1B3 e BCRP

Quando somministrato in associazione, leniolisib ha aumentato di 2 volte l'esposizione alla rosuvastatina. Evitare l'uso concomitante di leniolisib con medicinali che sono substrati di OATP1B1, OATP1B3 e BCRP (ad es., rosuvastatina, pitavastatina, letermovir).

Substrati di OAT3

Leniolisib è un inibitore di OAT3 e può aumentare l'esposizione sistemica ai substrati di OAT3 (ad es., adefovir, baricitinib, bumetanide, cefacloro, ceftizoxima, ciprofloxacina, famotidina, furosemide, metotrexato, oseltamivir carbossilato, benzilpenicillina [penicillina G], tenofovir). Quando somministrato in associazione, leniolisib ha aumentato l'esposizione alla furosemide di 1,4 volte. Evitare l'uso concomitante di leniolisib con medicinali che sono substrati di OAT3 e che hanno un indice terapeutico ristretto (ad es., metotrexato).

Substrati dell'UDP-glucuronosiltransferasi (UGT) 1A1

In vitro, leniolisib è un inibitore dell'UGT1A1 e, sebbene non si preveda un'interazione clinica rilevante, la somministrazione concomitante di leniolisib con un substrato dell'UGT1A1 (ad es., irinotecan), deve essere evitata.

Contraccettivi ormonali

La somministrazione di leniolisib con un contraccettivo orale a dose singola contenente etinilestradiolo e levonorgestrel, ha aumentato l'esposizione a etinilestradiolo di circa il 30%, senza

nessun effetto sull'esposizione a levonorgestrel. È improbabile che l'esposizione a etinilestradiolo riduca l'efficacia di un contraccettivo orale combinato composto da etinilestradiolo e levonorgestrel.

Popolazione pediatrica

Sono stati condotti studi di interazione solo sugli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione femminile

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi molto efficaci durante il trattamento con Joenja e per 1 settimana dopo l'ultima dose. Sulla base dei risultati ottenuti da studi condotti sugli animali, leniolisib può causare danni al feto (vedere paragrafo 5.3). Nelle donne in età fertile, prima di iniziare il trattamento con Joenja, verificare lo stato di gravidanza.

Gravidanza

Nelle donne in stato di gravidanza, non sono disponibili dati sull'utilizzo di leniolisib. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Joenja non è consigliato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi molto efficaci.

Allattamento

Non è noto se leniolisib e i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. I dati farmacocinetici/tossicologici disponibili sugli animali hanno mostrato escrezione di leniolisib nel latte (vedere paragrafo 5.3). Non è possibile escludere un rischio per neonati/lattanti allattati al seno. L'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con Joenja.

Fertilità

Non sono disponibili dati circa l'effetto di leniolisib sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali hanno mostrato effetti sugli organi riproduttivi maschili (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Leniolisib non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Durante il trattamento con leniolisib, le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state cefalea (32%), vomito (16%), aumento ponderale (13%) e alopecia (11%). Sulla base dei dati di laboratorio ottenuti dagli studi clinici, il 33% dei pazienti ha manifestato una conta dei neutrofili diminuita.

Elenco in forma tabellare delle reazioni avverse

La sicurezza di leniolisib è stata valutata in 38 pazienti, adolescenti e adulti, con APDS che hanno partecipato alla porzione controllata con placebo dello studio 2201 e a uno studio di sicurezza in aperto. Trentasette dei 38 pazienti hanno ricevuto leniolisib 70 mg per via orale due volte al giorno per almeno 60 settimane e l'84% è stato esposto per 108 settimane o più. La durata media del trattamento con leniolisib è stata di circa 4 anni e 10 pazienti sono stati esposti a leniolisib per più di 5 anni.

Il seguente elenco di reazioni avverse si basa sull'esperienza acquisita durante gli studi clinici e successivamente all'immissione in commercio. Le reazioni avverse riportate nella Tabella 1 sono elencate sulla base della classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono

definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di frequenza.

Tabella 1 Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità*	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
Patologie gastrointestinali	Vomito	Molto comune
	Dispepsia	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia	Molto comune
	Dermatite atopica**	Comune
	Eruzione cutanea	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Comune
Esami diagnostici	Peso aumentato	Molto comune
	Conta dei neutrofili diminuita	Molto comune

*Ipersensibilità: inclusi prurito, arrossamento cutaneo, orticaria, eruzione cutanea, respirazione o deglutizione difficoltose (dall'uso di Joenja successivamente all'immissione in commercio)

**Dermatite atopica: incluse dermatite atopica ed eczema

Descrizione di alcune selezionate reazioni avverse

Conta dei neutrofili diminuita

Sette pazienti (33%) che hanno ricevuto leniolisib hanno manifestato una conta assoluta dei neutrofili transitoria (*Absolute Neutrophil Count*, ANC) tra 500 e 1500 cellule/ μ L. Nessun paziente ha sviluppato una ANC < 500 cellule/ μ L e non vi sono state segnalazioni di infezione associate a neutropenia. È stato segnalato un caso di conta dei neutrofili diminuita di grado 3 ritenuta correlata a leniolisib.

Ipersensibilità

Durante l'uso di Joenja successivamente all'immissione in commercio, sono state identificate reazioni da ipersensibilità.

Popolazione pediatrica

Nelle sperimentazioni cliniche, tredici pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni sono stati trattati con leniolisib. Frequenza, tipo e gravità delle reazioni avverse sono risultati simili agli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per evidenza di tossicità (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento del sovradosaggio con leniolisib consiste di misure di supporto generali, incluso il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunostimolanti, altri immunostimolanti, codice ATC: L03AX22

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Leniolisib inibisce in modo selettivo la PI3K δ bloccando il sito di legame attivo della PI3K δ . Le varianti con guadagno di funzione nel gene che codifica la subunità catalitica p110 δ (che danno luogo all'APDS1) o le varianti con perdita di funzione nella subunità regolatoria p85 α (che danno luogo all'APDS2), portano entrambe a un'iperattività del segnale di PI3K δ , che provoca un aumento della produzione di fosfatidilinositolo 3,4,5 trifosfato e, a valle, di protein-chinasi B fosforilata (pAkt). Attraverso l'inibizione di PI3K δ , che riduce la produzione di PIP3, l'iperattività, a valle, della via (*pathway*) dell'Akt/del bersaglio della rapamicina nei m viene ridotta e i conseguenti deficit e disregolazioni delle popolazioni di cellule B e T si normalizzano.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di leniolisib è stata valutata nello studio 2201, uno studio di fase 2/3 della durata di 12 settimane randomizzato, in cieco, controllato con placebo, su 31 pazienti con una variante patogenica associata all'APDS confermata in *PIK3CD* o *PIK3RI*. I pazienti sono stati randomizzati con rapporto 2:1 per ricevere leniolisib 70 mg o placebo, due volte al giorno. I dati demografici dei pazienti al basale sono presentati nella Tabella 2.

Tabella 2 Dati demografici e caratteristiche della malattia al basale (studio 2201)

Dati demografici e caratteristiche della malattia	Leniolisib 70 mg (N=21)	Placebo (N=10)
Dati demografici		
Età¹ media (anni) (DS)	22,2 (10,00)	26,7 (13,43)
Categorie di età		
<18, n (%) (Min, Max)	8 (38) (12, 17)	4 (40) (15, 17)
≥18, n (%) (Min, Max)	13 (62) (18, 54)	6 (60) (18, 48)
Sesso, n (%)		
M	11 (52)	4 (40)
F	10 (48)	6 (60)
Etnia, n (%)		
Asiatica	1 (5)	1 (10)
Nera	1 (5)	1 (10)
Bianca	18 (86)	7 (70)
Altro	1 (5)	1 (10)
Etnia, n (%)		
Ispanica o latino-americana	0	1 (10)
Non ispanica o latino-americana	14 (67)	7 (70)
Non segnalata	7 (33)	2 (20)
Caratteristiche della malattia		
APDS 1 (variante <i>PIK3CD</i>), n (%)	16 (76)	9 (90)
APDS 2 (variante <i>PIK3RI</i>), n (%)	5 (24)	1 (10)
Glucocorticoidi concomitanti, n (%)	12 (57)	6 (60)
Immunoglobulina G (IgG) concomitante, n (%)	14 (67)	7 (70)
Precedente utilizzo di rapamicina/sirolimus, n (%)	4 (19)	3 (30)

DS: deviazione standard

¹Età dei pazienti dal 4° Giorno precedente lo studio fino alla somministrazione iniziale

I pazienti presentavano linfoproliferazione nodale e/o extranodale, come misurata dall'indice della lesione nodale, selezionata sulla base della metodologia di Cheson alla TC o RM e rilevazioni e manifestazioni cliniche compatibili con l'APDS (ad es., anamnesi di ripetute infezioni oto-sino-

polmonari, disfunzione d'organo). Gli inibitori di mTOR e di PI3Kδ (selettivi o non selettivi) sono stati proibiti nelle 6 settimane precedenti il basale e per tutta la durata dello studio. Inoltre, i pazienti trattati con agenti di deplezione delle cellule B, in precedenza o concomitanti (ad es., rituximab), nei 6 mesi precedenti il basale, sono stati esclusi dallo studio, a meno che la conta assoluta dei linfociti B nel sangue non fosse normale. Gli agenti di deplezione delle cellule B sono stati proibiti durante lo studio.

Gli obiettivi co-primari di efficacia (*co-primary efficacy endpoints*) erano costituiti dal miglioramento della linfoproliferazione, come misurato, rispetto al basale, dalla variazione nella linfadenopatia, misurata dalla somma del prodotto dei diametri (*Sum of Product Diameters*, SPD) trasformata con il logaritmo in base 10 (*log10*) delle lesioni indice e la normalizzazione dell'immunofenotipo, come misurata dalla percentuale di cellule B non esposte in precedenza (*naïve*) sul totale delle cellule B. La Tabella 3 presenta i risultati degli obiettivi co-primari di efficacia (*co-primary efficacy endpoints*).

Tabella 3 Analisi primaria della variazione alla 12^a Settimana (Giorno 85), rispetto al basale

	Leniolisib (N=21)	Placebo (N=10)
SPD trasformata con il logaritmo in base 10 (<i>log10</i>) delle lesioni indice (esclusi i pazienti con 0 lesioni al basale)^a		
n ^b	18	8
Media al basale (DS)	3,03 (0,42)	3,05 (0,39)
Variazione rispetto al basale, media dei minimi quadrati (ES)	-0,30 (0,04)	-0,06 (0,06)
Differenza rispetto al placebo (IC al 95%)		-0,24 (-0,37, -0,11)
Valore <i>p</i>		0,0012
Percentuale di cellule B non esposte in precedenza (<i>naïve</i>) sul totale di cellule B (pazienti con <48% di cellule B <i>naïve</i>, al basale)^c		
n ^d	8	5
Media al basale ^e (DS)	27,16 (13,16)	30,51 (7,97)
Variazione rispetto al basale, media dei minimi quadrati (ES)	34,76 (3,08)	-5,37 (3,95)
Differenza rispetto al placebo (IC al 95%)		40,13 (28,51, 51,75)
Valore <i>p</i>		<0,0001

DS=deviazione standard; ES=errore standard; IC=intervallo di confidenza; SPD=somma del prodotto dei diametri

Nota: la variazione della media dei minimi quadrati (ES) rispetto al basale, la differenza della variazione della media dei minimi quadrati (ES) rispetto al basale tra leniolisib e placebo e il relativo valore *p* sono stati ottenuti da un modello di Analisi di Covarianza con trattamento come effetto fisso e, al basale, SPD (*Sum of Products Diameters*) trasformata con il logaritmo in base 10 (*log10*) come covariata. Al basale, l'uso sia di glucocorticoidi che di Ig EV è stato incluso come covariata categorica (sì/no).

^aLa variazione delle dimensioni della lesione indice è stata misurata utilizzando la SPD trasformata con il logaritmo in base 10 (*log10*) dei linfonodi più grandi (massimo 6) identificati sulla base dei criteri di Cheson alla TAC/RM.

^bL'analisi ha escluso 2 pazienti da ciascun gruppo di trattamento a causa di deviazioni dal protocollo e 1 paziente trattato con leniolisib con, al basale, la risoluzione completa della lesione indice identificata.

^cSolamente i pazienti con una ridotta percentuale di cellule B *naïve* al basale (definita, in letteratura, come inferiore al 48%, il valore più basso per tutte le età), sono stati inclusi nell'analisi.

^dL'analisi ha escluso 2 pazienti da ciascun gruppo di trattamento a causa di deviazioni dal protocollo, 5 pazienti trattati con leniolisib e 3 pazienti trattati con placebo con, al basale, una percentuale di cellule B *naïve* pari o superiore al 48%, 5 pazienti trattati con leniolisib senza misurazione al 85° Giorno e 1 paziente trattato con leniolisib senza misurazione, al basale.

^eIl basale è definito come la media aritmetica dei valori al Basale e al 1° Giorno quando entrambi erano disponibili, e se uno dei due valori era mancante, è stato utilizzato il valore esistente.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentazione dei risultati degli studi con leniolisib in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nell'APDS (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Circostanze eccezionali

Questo medicinale è stato autorizzato in “circostanze eccezionali”. Questo significa che, per via della rarità della malattia, non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L’Agenzia europea per i medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di leniolisib è stata studiata in soggetti sani e in pazienti adulti e adolescenti con APDS. Allo stato stazionario, si prevede che le concentrazioni del farmaco vengano raggiunte dopo circa 2-3 giorni di trattamento con leniolisib. La farmacocinetica di leniolisib è simile tra i partecipanti sani e i pazienti con APDS.

Assorbimento

In uno studio controllato con placebo, su partecipanti sani in condizioni di digiuno, con dosi singole e multiple crescenti, leniolisib è stato rapidamente assorbito, con tempo mediano per la concentrazione plasmatica massima (t_{max}) di circa 1 ora dopo la dose. Il T_{max} è risultato indipendente dalla dose e non è stato alterato dopo dosi multiple per via orale.

Effetto del cibo

La somministrazione concomitante di una singola dose da 70 mg di leniolisib con un pasto ad alto contenuto di grassi, ha ritardato la percentuale di assorbimento (T_{max}) di 3 ore (da 0,64 ore [a digiuno] a 3,51 ore [con un pasto]) e ha ridotto la C_{max} in media del 41%, ma non l’entità dell’assorbimento (area sotto la curva [AUC]). Non si prevede che l’effetto del cibo sull’assorbimento di leniolisib risulti clinicamente rilevante (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il decadimento sistemico della concentrazione plasmatica di leniolisib nel corso del tempo è bi-esponenziale, il che indica un ritardo della distribuzione verso i tessuti periferici. L’eliminazione terminale apparente $t_{1/2}$ è di circa 10 ore (stima ottenuta dal washout del farmaco allo stato stazionario). Il volume orale mediano della distribuzione durante la fase terminale andava da 33 L a 57 L, indicando che leniolisib ha un volume di distribuzione da moderato a basso. Negli umani, *in vitro*, il rapporto sangue/plasma è 0,643.

Biotrasformazione

Leniolisib viene metabolizzato al 60% dal fegato, con CYP3A4 quale enzima predominante coinvolto (95,4%) nel metabolismo ossidativo primario di leniolisib, con un contributo minore da parte di altri enzimi (CYP3A5: 3,5%, CYP1A2: 0,7% e CYP2D6: 0,4%). La forte attività del CYP1A1 ricombinante suggerisce un possibile coinvolgimento di questo enzima nella biotrasformazione di leniolisib nei tessuti extra-epatici. La secrezione intestinale da parte di BRCP e di CYP1A1 extra-epatico non può essere esclusa quale via di escrezione.

Eliminazione

Il bilancio di massa di una dose orale da 70 mg di ^{14}C -leniolisib è stato del 92,5% (deviazione standard: 2,3%), 168 ore dopo la dose (mattino del 8° Giorno).

^{14}C -leniolisib è stato escreto prevalentemente attraverso le feci (67,0%), mentre l’escrezione attraverso le urine era di circa il 25,5%. Circa il 70% di ^{14}C -leniolisib è stato recuperato entro 48 ore. Durante la somministrazione due volte al giorno a circa 12 ore di distanza, leniolisib si accumula circa 1,4 volte

per il raggiungimento di uno stato stazionario (intervallo da 1,0 a 2,2), in coerenza con un'emivita effettiva ($t_{1/2}$) di circa 7 ore.

Linearità/non linearità

L'analisi della proporzionalità della dose dell'esposizione sistemica al farmaco (AUC e concentrazione plasmatica massima [C_{max}]) indica che la farmacocinetica di leniolisib è lineare sia per quanto riguarda il dosaggio (somministrazione da 20 a 140 mg due volte al giorno, e singole dosi da 10 a 400 mg al giorno) che il tempo.

Relazione(i) di farmacocinetica/farmacodinamica

In pazienti con APDS, è stata valutata intraindividualmente la farmacodinamica *ex vivo* di leniolisib (proporzione di cellule B pAkt-positivo) a 10, 30 e 70 mg, due volte al giorno, per 4 settimane a ciascun livello di dose. Nell'intervallo di dosaggio studiato, le più elevate concentrazioni plasmatiche di leniolisib sono state generalmente associate a una maggiore riduzione di cellule B pAkt-positivo e dosi più elevate sono state associate a una riduzione del picco leggermente più elevata, così come a una più sostenuta riduzione. Si stima che il trattamento con leniolisib 70 mg due volte al giorno produca, allo stato stazionario, una riduzione media, nel tempo, di circa l'80% delle cellule B pAkt-positivo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dosi ripetute

Negli studi sulla tossicità a dosi ripetute in topi, ratti e scimmie, gli effetti osservati riguardavano prevalentemente il sistema emolinfopoietico in relazione alle proprietà immunomodulatorie di leniolisib e il tratto gastrointestinale. Nei ratti, leniolisib ha causato una deplezione/riduzione dell'attività nei tessuti linfoidi e ha inibito la risposta degli anticorpi dipendenti dalle cellule T (*T-cell Dependent Antibody Response*, TDAR). Come risultato della immunosoppressione, è stato osservato un aumento delle infezioni opportunistiche della cute (nei ratti) e della tossicità gastrointestinale (ossia, infiammazione/infezioni nei topi e nelle scimmie), che ha provocato diarrea e vomito gravi (solo nelle scimmie). Negli studi sulla tossicità cronica in ratti e scimmie, ai livelli senza effetti avversi osservati (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL), l'esposizione plasmatica ($AUC_{0-24h,u}$), combinata per animali di sesso maschile e femminile, è risultata, alla dose terapeutica, simile all'esposizione umana.

Genotossicità e carcinogenicità

Negli studi di genotossicità, leniolisib non ha mostrato potenziale mutageno, clastogenico o aneugenico. Negli studi di tossicità a dosi ripetute, non sono stati rilevati segni di un potenziale cancerogeno (ad es., iperplasia/neoplasia). Non sono stati condotti studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale carcinogeno di leniolisib.

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

In uno studio di 26 settimane sui ratti, sono stati osservati riduzioni dei pesi della prostata correlati ad una riduzione della secrezione osservabile al microscopio. In questo studio e nello studio di 10 settimane su ratti giovani, pesi inferiori di epididimo e testicoli e conte spermatiche diminuite, sono stati associati a riduzioni nell'epitelio germinale e negli spermatici rotondi e a perdita di spermatoцитi. Tali esiti istologici si sono manifestati, rispettivamente, a 90 e ≥ 40 mg/kg al giorno (corrispondenti, sulla base dell'AUC a 2,4 e 1,5 volte la dose massima raccomandata negli umani). Nei ratti, non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile o femminile o sulle prestazioni riproduttive, fino a 90 mg/kg al giorno (corrispondenti, sulla base dell'AUC a da 2,4 a 3,8 volte la dose massima raccomandata negli umani).

Nei ratti e nei conigli, gli studi sullo sviluppo embrionale e fetale, ai dosaggi più elevati (rispettivamente, 120 e 100 mg/kg al giorno), hanno rilevato microftalmia, nonché una riduzione delle

dimensioni della cavità orbitale (ratti e conigli) e anoftalmia (solo ratti). Nei conigli è stata segnalata anche aglossia a partire da 30 mg/kg al giorno. Per lo sviluppo embrio-fetale, i NOAEL sono stati di 30 mg/kg al giorno nei ratti e di 10 mg/kg al giorno nei conigli, che corrispondono approssimativamente, sulla base dell'AUC, rispettivamente, a circa 1,7 e 0,1 volte la dose massima raccomandata sugli umani. Pertanto, sulla base dei dati presentati, si può concludere che leniolisib è teratogeno nei ratti e nei conigli e potrebbe rappresentare un potenziale rischio clinico.

Negli studi di tossicità dello sviluppo pre- e post-natale dei ratti, durante il periodo di pre-svezzamento, le reazioni avverse sulla prole manifestate come diminuzione della sopravvivenza dei cuccioli e persistente peso ridotto dei cuccioli, anche durante lo svezzamento, sono state osservate a dosi di 90 mg/kg al giorno somministrate alla madre. Leniolisib è stato rilevato in tutti i campioni degli studi sull'allattamento, con un aumento delle concentrazioni di leniolisib in maniera dose-dipendente, che con dosi da 10 a 30 mg/kg al giorno, ha causato una concentrazione circa 2-3 volte più elevata rispetto alla concentrazione nel plasma materno.

Nello studio di 10 settimane su ratti giovani iniziato su animali nati da 7 giorni, si è verificato un aumento del tasso di mortalità durante il periodo di pre-svezzamento a 90 mg/kg al giorno (i livelli di AUC misurati dopo la prima dose erano superiori di 9,5 volte a quelli della dose massima raccomandata sugli umani).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina (E460)
Ipromellosa (E464)
Carbossimetilamido sodico (Tipo A)
Magnesio stearato (E572)
Silice colloidale anidra (E551)

Rivestimento con film

Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo monoidrato (E172)
Ferro ossido rosso (E172)
Talco (E553b)
Glicole polietilenico (E1521)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in polietilene ad alta densità con chiusura ad induzione in alluminio e tappo a vite in polipropilene a prova di bambino.

Ogni confezione contiene un flacone con 60 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Non sono previsti requisiti speciali.

Il medicinale non utilizzato o il materiale di scarto deve essere smaltito in conformità ai requisiti locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2034/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2)

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è stata rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'Articolo 14, paragrafo 8, del regolamento (CE) 726/2004, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le attività riportate di seguito:

Descrizione	Tempistica
<p>Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con un peso di almeno 45 kg, per caratterizzare ulteriormente la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di leniolisib nel trattamento della sindrome da attivazione della fosfoinositide-3-chinasi-delta (APDS), il MAH deve condurre e presentare i risultati di uno studio non interventistico basato su un registro di pazienti attraverso la raccolta degli obiettivi (<i>endpoints</i>) sia di sicurezza che di efficacia.</p>	<p>Annualmente (con rivalutazione annuale) CSR finale dopo il controllo (<i>follow-up</i>) di 10 anni</p>
<p>Al fine di assicurare un adeguato monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia di leniolisib nel trattamento dell'APDS negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con un peso di almeno 45 kg, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (Marketing Authorization Holder, MAH) presenterà aggiornamenti annuali su qualsiasi nuova informazione relativa a sicurezza ed efficacia di leniolisib.</p>	<p>Annualmente (con rivalutazione annuale)</p>

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Joenja 70 mg compresse rivestite con film
leniolisib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene leniolisib fosfato equivalente a 70 mg di leniolisib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio monoidrato. Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Deglutire le compresse intere. Le compresse non vanno spezzate, schiacciate o masticate.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2034/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Joenja 70 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Joenja 70 mg compresse rivestite con film
leniolisib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene leniolisib fosfato equivalente a 70 mg di leniolisib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio monoidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2034/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Non applicabile.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non applicabile.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Non applicabile.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

Joenja 70 mg compresse rivestite con film leniolisib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che lei o Suo/a figlio/a assuma questo medicinale perché contiene importanti informazioni per Lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per Lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai Suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Joenja e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Joenja
3. Come prendere Joenja
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Joenja
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Joenja e a cosa serve

Joenja contiene il principio attivo leniolisib, che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati immunostimolanti (farmaci che aumentano la capacità del sistema immunitario, le naturali difese dell'organismo, di combattere infezioni e malattie).

Joenja è usato per il trattamento della sindrome da attivazione della fosfoinositide-3-chinasi-delta (APDS) negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con un peso di almeno 45 kg. Nelle persone affette da APDS, il sistema immunitario non funziona correttamente, e questo le rende incapaci di combattere le infezioni.

Il principio attivo di Joenja, leniolisib, blocca l'attivazione di una proteina nota come fosfoinositide 3-chinasi delta (PI3K δ), che è coinvolta nella regolazione del sistema immunitario. Le persone affette da APDS presentano un'eccessiva attività di PI3K δ . Bloccando l'eccessiva attività di PI3K δ , leniolisib contribuisce alla normalizzazione del sistema immunitario, rallentando potenzialmente la progressione della malattia.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Joenja

Non prenda Joenja

- se è allergico a leniolisib o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 "Contenuto della confezione e altre informazioni")

Avvertenze e precauzioni

Comunichi immediatamente al medico se non dovesse sentirsi bene mentre prende Joenja.

In pazienti che hanno ricevuto altri inibitori di PI3K δ per il trattamento di condizioni diverse dall'APDS, si sono manifestate infezioni gravi e talvolta fatali, reazioni allergiche cutanee gravi (eruzione cutanea, sensazione di prurito, esfoliazione della cute), difficoltà nella respirazione, diarrea grave o colite (infiammazione dell'intestino) e problemi epatici. Questi eventi avversi gravi non sono stati segnalati nelle sperimentazioni cliniche su Joenja.

Bambini e adolescenti

Non somministrare Joenja a bambini di età inferiore a 12 anni o con un peso inferiore a 45 kg, perchè non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e Joenja

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali, perchè non devono essere assunti insieme a Joenja:

I seguenti medicinali possono aumentare il rischio di effetti indesiderati con Joenja, aumentando i livelli di Joenja nel sangue:

- cobicistat, elvitegravir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir, utilizzati per trattare l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV);
- curcumina, un medicinale per l'infiammazione a base di erbe;
- ciclosporina, usata per trattare il rigetto d'organo post-trapianto;
- danoprevir, ombitasvir, paritaprevir, utilizzati per trattare l'epatite C (HCV);
- itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, utilizzati per trattare le infezioni fungine;
- telitromicina, troleandomicina, utilizzate per il trattamento delle infezioni batteriche.

I seguenti medicinali possono ridurre l'efficacia di Joenja, diminuendo la quantità di Joenja nel sangue:

- antiacidi (antiacidi a base di alluminio, magnesio e calcio, sodio bicarbonato), utilizzati per bruciore di stomaco o indigestione causati da un eccesso di acidi nello stomaco (vedere paragrafo 3, "Come prendere Joenja");
- avasimibe, utilizzato per trattare la formazione delle placche di colesterolo nelle arterie;
- bosentan, utilizzato per trattare l'ipertensione arteriosa polmonare (IAP);
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, utilizzati per trattare l'epilessia;
- efavirenz, etravirina, utilizzati per trattare l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV);
- mitotano, terapia anticancro;
- modafinil, per il trattamento dell'eccessiva sonnolenza diurna (narcolessia);
- nafcillina, rifabutina, rifampicina, per le infezioni batteriche;
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), un medicinale per la depressione e i problemi di sonno, a base di erbe.

Joenja potrebbe aumentare il rischio di effetti indesiderati dei seguenti medicinali, aumentando la quantità di questi medicinali nel sangue:

- adefovir, utilizzato per il trattamento dell'epatite B (HBV);
- baricitinib, utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide;
- benzilpenicillina (penicillina G), cefaclor, ceftizoxima, ciprofloxacina, per le infezioni batteriche;
- bumetanide, furosemide, utilizzati per eliminare dall'organismo il sale (sodio) e l'acqua;
- famotidina, utilizzata per prevenire e trattare bruciore di stomaco o indigestione causati da un eccesso di acidi nello stomaco;
- irinotecan, per il trattamento del cancro del colon o del retto;
- letermovir, per prevenire l'infezione da citomegalovirus (CMV);
- metotrexato, terapia antitumorale;
- oseltamivir carbossilato, utilizzato per trattare il virus dell'influenza;
- rosuvastatina, pitavastatina, per abbassare il colesterolo;
- tenofovir, utilizzato per il trattamento di HBV e HIV.

In caso di dubbi sull'applicabilità di quanto sopra nel Suo caso, chiedi al Suo medico.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Prima di iniziare il trattamento con Joenja, il Suo medico eseguirà un test di gravidanza.

Gravidanza

Joenja non è consigliato durante la gravidanza. Studi condotti sugli animali suggeriscono che questo medicinale potrebbe causare danni al feto. Non sono disponibili informazioni sulla sicurezza di questo medicinale nelle donne in gravidanza.

Joenja non è consigliato per le donne in età fertile, a meno che, durante il trattamento, non utilizzino metodi contraccettivi molto efficaci e per almeno una settimana dopo l'ultima dose di Joenja. Si rivolga al medico per conoscere i metodi contraccettivi idonei.

Se sospetta di essere in stato di gravidanza dopo aver iniziato il trattamento con Joenja, lo comunichi immediatamente al medico.

Allattamento

Durante il trattamento con Joenja, non allatti con latte materno. Se allatta con latte materno o ha in programma di farlo, lo comunichi al medico prima di assumere questo medicinale. Questo perché non è noto se Joenja passi nel latte materno o se questo possa avere delle ricadute sul bambino.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di leniolisib sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali suggeriscono un possibile rischio che Joenja possa avere delle ricadute sulla fertilità maschile. Si rivolga al medico prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Joenja contiene lattosio monoidrato

Se il medico Le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Joenja contiene sodio

Ogni compressa rivestita con film di questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg), pertanto il medicinale è essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Joenja

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose raccomandata è

Una compressa da 70 mg due volte al giorno, a circa 12 ore di distanza, in pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con peso superiore a 45 kg.

In caso di vomito entro 1 ora dall'assunzione della compressa, assuma immediatamente un'altra compressa. Se vomita più di 1 ora dopo aver assunto la compressa, attenda e prenda la dose successiva all'orario programmato abituale.

Joenja è per uso orale. Questo medicinale può essere assunto con o senza cibo. Le compresse devono essere deglutite intere. Le compresse non vanno spezzate, schiacciate o masticate.

Prenda gli antiacidi 2 ore prima o 2 ore dopo l'assunzione di Joenja. Joenja potrebbe interagire con altri medicinali (vedere paragrafo 2, "Altri medicinali e Joenja").

Se prende più Joenja di quanto deve

Se ciò si verifica, contatti immediatamente il medico o il più vicino centro di emergenza. Porti con sé il flacone e questo foglio illustrativo in modo da poter descrivere facilmente cosa ha assunto.

Se dimentica di prendere Joenja

Se dimentica di prendere Joenja all'orario abituale, assuma la compressa non appena se ne ricorda. Non assuma una compressa se ha saltato la dose più di 6 ore prima. Attenda e prenda la dose successiva all'orario programmato abituale. Non assuma una dose doppia per compensare la dose saltata.

Se interrompe il trattamento con Joenja

Non interrompa l'assunzione di questo medicinale a meno che non le venga indicato dal medico.

Se ha ulteriori domande sull'utilizzo di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati potrebbero manifestarsi con le seguenti frequenze:

Molto comune (può manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- mal di testa
- vomito
- perdita di capelli
- aumento di peso
- diminuzione dei livelli dei neutrofili, un tipo di globuli bianchi

Comune (può manifestarsi fino a 1 persona su 10)

- dispepsia (indigestione)
- eruzione cutanea
- dermatite atopica (prurito, pelle arrossata e cute secca nelle persone soggette ad allergie)
- stanchezza

Non nota (la frequenza non può essere stimata in base ai dati disponibili)

- reazione allergica (ipersensibilità), che include sensazione di prurito, pelle arrossata, orticaria, eruzione cutanea, respirazione o deglutizione difficoltosa

Effetti indesiderati aggiuntivi negli adolescenti

Nelle sperimentazioni cliniche condotte su Joenja gli effetti indesiderati sono stati simili tra i pazienti adolescenti e quelli adulti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio illustrativo, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell' [Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Joenja

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Joenja

- Il principio attivo è leniolisib. Ogni compressa rivestita con film contiene leniolisib fosfato equivalente a 70 mg di leniolisib.
- Gli altri ingredienti sono lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina (E460), ipromellosa (E464), carbossimetilamido sodic (tipo A), magnesio stearato (E572), silice colloidale anidra (E551), titanio diossido (E171), ferro ossido giallo monoidrato (E172), ferro ossido rosso (E172), talco (E553b), glicole polietilenico (E1521) (vedere paragrafo 2 “Joenja contiene lattosio e sodio”).

Descrizione dell'aspetto di Joenja e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film da 70 mg di Joenja sono di colore giallo, di forma ovale, biconvesse, con bordi smussati, con impresso “70” su un lato e “LNB” sull'altro lato.

Ogni confezione contiene un flacone con 60 compresse.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Per informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Questo medicinale è stato autorizzato in “circostanze eccezionali”. Questo significa che, per via della rarità di questa malattia, non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L’Agenzia europea per i medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e questo foglio verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI E PRESENTATE DALL'AGENZIA
EUROPEA PER I MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for human medicinal products, CHMP*) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report, EPAR*).