

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Šiam vaistui taikoma papildoma stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas. Kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyrių.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Joenja 70 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra leniolisibo fosfato, atitinkančio 70 mg leniolisibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 241,16 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Geltona, ovali, abipus išgaubta, nuožulniais kraštais plėvele dengta tabletė su įspaudu „70“ vienoje pusėje ir „LNB“ kitoje pusėje, maždaug 16 mm ilgio, 6,3 mm pločio ir 6,0 mm storio.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Joenja skirtas suaugusiųjų ir 12 metų bei vyresnių paauglių, sveriančių 45 kg ar daugiau, aktyvinto fosfoinozotido 3-kinazės delta sindromui (AFKD) gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi skirti gydytojas, turintis patirties gydant pirminį imuninės sistemos nepakankamumą.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 70 mg leniolisibo du kartus per parą maždaug kas 12 valandų. Joenja skirtas gydyti suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, sveriantiems ne mažiau nei 45 kg.

Gydymą reikia tęsti tol, kol bus stebima nauda arba pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis.

Praleidus dozę

Praleidus dozę ilgiau kaip 6 valandas, pacientas turi nebevartoti praleistos dozės, bet toliau vartoti preparatą kitu suplanuotu laiku.

Jei per 1 valandą po leniolisibo vartojimo pasireiškia vėmimas, pacientas turi kuo greičiau išgerti kitą leniolisibo tabletę. Jei vėmimas pasireiškia praėjus daugiau kaip 1 valandai po dozės suvartojimo, pacientas papildomos dozės vartoti neturi.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Leniolisibo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 12 metų arba sveriantiems mažiau kaip 45 kg vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

Senyviems pacientams

Apie 65 metų ir vyresnius pacientus duomenų nėra. Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Leniolisibo poveikis pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (kreatinino klirensas (CrCL) 15–89 ml/min), netirtas. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Leniolisibo tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta. Leniolisibo nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (B arba C klasė pagal Child-Pugh skalę).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Joenja galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Tabletę reikia nuryti visą. Tablečių neskaldykite, netraiškykite ir nekramtykite.

Skrandžio rūgštingumą mažinančios medžiagos

Pacientai, kurie nuolat vartoja vietinio poveikio antacidinius vaistinius preparatus, juos turi išgerti likus 2 valandoms iki leniolisibo vartojimo arba praėjus 2 valandoms po jo vartojimo (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Su imunitetu susiję nepageidaujami reiškiniai

Pacientams, vartojantiems kitus fosfoinozotido 3-kinazės delta (PI3Kδ) inhibitorius hematologinių ar kietųjų ląstelių vėžiui gydyti, pasireiškė sunkių, kartais mirtinų, su imunitetu susijusių nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip sunkios infekcijos, sunkios nepageidaujamos odos reakcijos, pneumonitas, sunkus viduriavimas ir (arba) kolitas ir hepatotoksiškumas. Šie sunkūs reiškiniai nebuvo susiję su AFKD sindromu sergančių pacientų Joenja vartojimu. Joenja nėra patvirtintas hematologinių ar kietųjų ląstelių vėžio gydymui.

Vartojimas kartu su CYP3A4 inhibitoriais

Kartu vartojant stiprų citochromo P450 (CYP)3A4 inhibitorių, leniolisibo poveikis sustiprėjo. Reikia vengti leniolisibą vartoti kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (žr. 4.5 skyrių). Jei reikia vartoti stiprių CYP3A4 inhibitorių, Joenja vartojimą rekomenduojama nutraukti likus 2 dienoms iki CYP3A4 inhibitoriaus vartojimo. Joenja galima vėl pradėti vartoti praėjus 7 dienoms po CYP3A4 inhibitoriaus vartojimo nutraukimo.

Vartojimas kartu su CYP3A4 induktoriais

Vartojant kartu leniolisibo poveikis gali susilpnėti, dėl to gali sumažėti leniolisibo veiksmingumas. Todėl reikia vengti leniolisibą vartoti kartu su stipriais ir vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriais (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su KVAB inhibitoriais

Vartojant kartu leniolisibo poveikis gali sustiprėti, dėl to gali padidėti nepageidaujamo poveikio rizika. Todėl reikia vengti leniolisibą vartoti kartu su stipriais krūties vėžiui atsparaus baltymo (KVAB) pernešėjų inhibitoriais (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su organiniu anijonų transporteriu (OAT)P1B1, OATP1B3 ir krūties vėžiui atsparaus baltymo (KVAB) substratais

Skiriant kartu leniolisibas 2 kartus padidino rozuvastatino sisteminį poveikį. Reikia vengti leniolisibą vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra šių transporterių substratai (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su OAT3 substratais

Mažo terapinio indekso OAT3 substratus (pvz., metotreksatą) vartojančius pacientus reikia stebėti dėl nepageidaujamų reiškinių ir koreguoti dozę, jei vartojimo kartu negalima išvengti (žr. 4.5 skyrių).

UDP-gliukuronoziltransferazės (UGT) 1A1 substratai

In vitro leniolisibas yra UGT1A1 inhibitorius, ir nors klinikinės sąveikos nesitikima, reikia vengti leniolisibą vartoti kartu su UGT1A1 substratu (žr. 4.5 skyrių).

Skrandžio rūgštingumą mažinančios medžiagos

Pacientams, kurie nuolat vartoja antacidinius vaistus, antacidinius vaistus reikia vartoti likus 2 valandoms iki Joenja vartojimo arba praėjus 2 valandoms po jo vartojimo (žr. 4.5 skyrių).

Toksinis poveikis reprodukcijai

Vaisingos moterys turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą Joenja vartojimo metu ir 1 savaitę po paskutinės dozės (žr. 4.6 skyrių). Joenja nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, nenaudojančioms labai veiksmingų kontracepcijos metodų. Prieš pradėdant pastoti galinčių moterų gydymą Joenja, reikia atlikti tyrimą nėštumui nustatyti.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Laktozės kiekis

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, veikiantys leniolisibo farmakokinetiką

CYP3A4 inhibitoriai

Leniolisibas šalinamas daugiausia per oksidacinį metabolizmą (daugiausia hidroksilinimą ir dealkilinimą), kurį vykdo CYP izofermentai (daugiausia CYP3A4, 95,4 %). Atlikus tyrimą su sveikais suaugusiais žmonėmis, leniolisibo, skiriamo kartu su itrakonazolu, stipriu CYP3A4 inhibitoriumi, poveikis padidėjo 2 kartus. Reikia vengti vartoti leniolisibą kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., kobicistatu, danopreviru, elvitegraviru, indinaviru, itrakonazolu, ketokonazolu, lopinaviru, ombitasviru, paritapreviru, pozakonazolu, ritonaviru, sarkinaviru, telitromicinu, tipranaviru, troleandomicinu, vorikonazolu) (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

CYP3A4 induktoriai

Sąveikos tyrimų su leniolisibu ir stipriais bei vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriais neatlikta. Vartojant kartu leniolisibo poveikis gali susilpnėti, dėl to gali sumažėti leniolisibo veiksmingumas. Todėl reikia vengti leniolisibą vartoti kartu su stipriais ir vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriais (pvz., avasimibu, karbamazepinu, mitotanu, fenobarbitaliu, fenitoinu, rifabutinu, rifampicinu, jonažole, bosentanu, efavirenu, etravirinu, modafinilu, nafcilinu) (žr. 4.4 skyrių).

KVAB inhibitoriai

Leniolisibas yra KVAB pernešėjų substratas. Leniolisibo ir stiprių KVAB inhibitorių sąveikos tyrimų neatlikta. Vartojant kartu leniolisibo poveikis gali sustiprėti, dėl to gali padidėti nepageidaujamo poveikio rizika. Todėl reikia vengti leniolisibą vartoti kartu su stipriais KVAB inhibitoriais (pvz., kurkuminu, ciklosporinu) (žr. 4.4 skyrių).

Skrandžio rūgštingumą mažinančios medžiagos

Leniolisibas pasižymi nuo pH priklausomu tirpumu, mažesniu tirpumu esant didesnėms pH vertėms. Vietinio poveikio antacidinius vaistus (pvz., magnio, aliuminio arba kalcio antacidinius preparatus, natrio bikarbonatą) reikia išgerti likus 2 valandoms iki leniolisibo vartojimo arba praėjus 2 valandoms po jo vartojimo (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vaistiniai preparatai, kurių poveikį keičia leniolisibas

OATP1B1, OATP1B3 ir KVAB substratai

Skiriant kartu leniolisibas 2 kartus padidino rozuvastatino poveikį. Reikia vengti leniolisibą vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra OATP1B1, OATP1B3 ir KVAB substratai (pvz., rozuvastatinas, pitavastatinas, letermoviras).

OAT3 substratai

Leniolisibas yra OAT3 inhibitorius ir gali padidinti sisteminį OAT3 substratų poveikį (pvz., adefoviro, baricitinibo, bumetadino, cefakloro, ceftizoksimo, ciprofloksacino, famotidino, furozemido, metotreksato, oseltamiviro karboksilato, benzilpenicilino [penicilino G], tenofoviro). Skiriant kartu leniolisibas 1,4 karto padidino furozemido poveikį. Reikia vengti leniolisibą vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra mažo terapinio indekso OAT3 substratai (pvz., metotreksatas).

UDP-gliukuronoziltransferazės (UGT) 1A1 substratai

In vitro leniolisibas yra UGT1A1 inhibitorius, ir nors klinikinės sąveikos nesitikima, reikia vengti leniolisibą vartoti kartu su UGT1A1 substratu (pvz., irinotekanu).

Hormoniniai kontraceptikai

Leniolisibo vartojant kartu su vienkartinę geriamojo kontraceptiko, kurio sudėtyje yra etinilestradiolio ir levonorgestrelio, doze, etinilestradiolio poveikis padidėjo maždaug 30 %, o levonorgestrelio poveikiui poveikio nebuvo. Mažai tikėtina, kad padidėjęs etinilestradiolio poveikis sumažins sudėtinio geriamojo kontraceptiko, sudaryto iš etinilestradiolio ir levonorgestrelio, veiksmingumą.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik su suaugusiais.

4.6 Vaisingumas, nėštumas ir žindymas

Vaisingos moterys / kontracepcija moterims

Vaisingos moterys turi naudoti labai veiksmingus kontracepcijos metodus gydymo Joenja metu ir 1 savaitę po paskutinės dozės. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad leniolisibas gali turėti kenksmingą poveikį vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Prieš pradėdant pastoti galinčių moterų gydymą Joenja, reikia atlikti tyrimą nėštumui nustatyti.

Nėštumas

Duomenų apie leniolisibo vartojimą nėščioms moterims nėra. Tyrimai su gyvūnais parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Joenja nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, nenaudojančioms labai veiksmingų kontracepcijos metodų.

Žindymas

Nežinoma, ar leniolisibas ir jo metabolitai išsiskiria su žmogaus pienu. Turimi farmakokinetikos ir toksikologiniai duomenys apie gyvūnus parodė, kad leniolisibas išsiskiria su pienu (žr. 5.3 skyrių). Negalima atmesti rizikos žindomiems naujagimiams ir (arba) kūdikiams. Gydymo Joenja metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie leniolisibo poveikį vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais parodė poveikį patinų reprodukciniams organams (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Leniolisibas neturi arba turi nereikšmingą poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Gydymo leniolisibu metu dažniausiai pasitaikančios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas (32 %), vėmimas (16 %), svorio padidėjimas (13 %) ir alopecija (11 %). Remiantis klinikinių tyrimų laboratoriniais duomenimis, 33 % pacientų pasireiškė sumažėjęs neutrofilų skaičius.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Leniolisibo saugumas buvo įvertintas 38 paaugliams ir suaugusiems pacientams, sergantiems AFKD sindromu, kurie dalyvavo placebu kontroliuojamoje 2201 tyrimo dalyje ir atvirajame saugumo tyrime. 37 iš 38 pacientų vartojo geriamąją 70 mg leniolisibo dozę du kartus per parą ne trumpiau kaip 60 savaičių, o 84 % vartojo leniolisibą 108 savaites ar ilgiau. Leniolisibo vartojimo trukmės mediana buvo maždaug 4 metai, 10 pacientų leniolisibo poveikis truko ilgiau kaip 5 metus.

Toliau pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas sudarytas remiantis klinikinių tyrimų ir po registracijos įgyta patirtimi. Nepageidaujamos reakcijos 1 lentelėje išvardytos pagal organų sistemų klasę ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$) ir nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio dažnio tvarka.

1 lentelė Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas*	Nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Labai dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Vėmimas	Labai dažnas
	Dispepsija	Dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija	Labai dažnas
	Atopinis dermatitas**	Dažnas
	Bėrimas	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Dažnas
Tyrimai	Padidėjęs svoris	Labai dažnas
	Sumažėjęs neutrofilų skaičius	Labai dažnas

*Padidėjęs jautrumas: įskaitant niežėjimą, odos paraudimą, šienligę, bėrimą, sunkumą kvėpuoti arba nuryti (Joenja vartojimas po registracijos)

**Atopinis dermatitas: įskaitant atopinį dermatitą ir egzemą

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Sumažėjęs neutrofilų skaičius

Septyniems (33 %) pacientams, gavusiems leniolisibo, laikinas absoliutaus neutrofilų skaičiaus (ANC) pokytis buvo nuo 500 iki 1500 ląstelių/ μ l. Nė vienam pacientui ANC nebuvo mažesnis nei 500 ląstelių/ μ l ir nebuvo pranešimų apie infekcijas, susijusias su neutropenija. Buvo pranešta apie vieną 3-io laipsnio neutrofilų skaičiaus sumažėjimo, siejamo su leniolisibo vartojimu, atvejį.

Padidėjęs jautrumas

Padidėjusio jautrumo reakcijų buvo nustatyta vartojant Joenja po registracijos.

Vaikų populiacija

Klinikiniuose tyrimuose leniolisibu gydyta trylika 12–17 metų amžiaus pacientų. Nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas buvo panašus kaip suaugusiesiems.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistų prašoma pranešti apie visas įtariamą nepageidaujamą reakcijas per nacionalinę pranešimo sistemą, nurodytą [V priede](#).

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju pacientą reikia stebėti, ar neatsiranda toksiškumo požymių (žr. 4.8 skyrių). Perdozavimo leniolisibu gydymas apima bendrąsias palaikomojo priemones, įskaitant gyvybiškai svarbių požymių stebėjimą ir klinikinės paciento būklės stebėjimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunostimuliatoriai, kiti imunostimuliatoriai, ATC kodas – L03AX22

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Leniolisibas selektyviai slopina PI3Kδ, blokuodamas PI3Kδ veikliąją jungimosi vietą. Funkcijos stiprinimo variantai gene, koduojančiame p110δ katalizinį subvienetą (gaunant AFKD1), arba funkcijos praradimo variantai p85α reguliavimo subvienete (gaunant AFKD2) lemia hiperaktyvų PI3Kδ signalizavimą, dėl kurio padidėja fosfatidilinozitolio 3,4,5-trisfosfato ir tolesnės fosforilintos proteinkinazės B (pAkt) gamyba. Slopinant PI3Kδ ir taip mažinant PIP3 gamybą, sumažėja tolesnio AKT / žinduolių rapamicino taikinio (mTOR) kelio hiperaktyvumas, o vėlesni B ir T ląstelių populiacijų trūkumai ir disreguliacija normalizuojasi.

Klinikinis veiksmingumas ir sauga

Leniolisibo veiksmingumas buvo įvertintas atliekant 2201 tyrimą – 12 savaičių trukmės atsitiktinių imčių, koduotą, placebo kontroliuojamą II–III fazių tyrimą, kuriame dalyvavo 31 pacientas, sergantis *PIK3CD* arba *PIK3RI*, kuriems buvo patvirtintas su AFKD susijęs patogeninis variantas. Pacientai atsitiktiniu būdu santykiu 2:1 buvo suskirstyti į grupes ir vartojo arba 70 mg leniolisibo, arba placebo du kartus per parą. Pacientų demografiniai duomenys pradinio laikotarpio pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė Pagrindinės demografinės ir ligos charakteristikos tyrimo pradžioje (Tyrimas 2201)

Demografiniai duomenys ir ligos charakteristikos	Leniolisibas 70 mg (N=21)	Placebas (N=10)
Demografiniai duomenys		
Amžius¹ (metai) vidurkis (SD)	22,2 (10,00)	26,7 (13,43)
Amžiaus kategorijos		
<18, n (%) (min., maks.)	8 (38) (12, 17)	4 (40) (15, 17)
≥18, n (%) (min., maks.)	13 (62) (18, 54)	6 (60) (18, 48)
Lytis n (%)		
Vyras	11 (52)	4 (40)
Moteris	10 (48)	6 (60)
Rasė, n (%)		
Azijietis	1 (5)	1 (10)
Juodaodis	1 (5)	1 (10)
Baltaodis	18 (86)	7 (70)
Kita	1 (5)	1 (10)
Etninė kilmė n (%)		
Ispanai ar lotynų amerikiečiai	0	1 (10)
Ne ispanai ar lotynų amerikiečiai	14 (67)	7 (70)
Nepranešta	7 (33)	2 (20)
Ligos charakteristikos		
AFKD 1 (<i>PIK3CD</i> variantas), n (%)	16 (76)	9 (90)
AFKD 2 (<i>PIK3RI</i> variantas), n (%)	5 (24)	1 (10)
Kartu vartojami gliukokortikoidai, n (%)	12 (57)	6 (60)
Kartu vartojamas imunoglobulinas G (IgG), n (%)	14 (67)	7 (70)
Ankstesnis rapamicino ir (arba) sirolimuzo vartojimas, n (%)	4 (19)	3 (30)

SD – standartinis nuokrypis

¹Paciento amžius nuo tyrimo 4 dienos iki pradinės dozės skyrimo

Pacientams pasireiškė limfmazgių ir (arba) ekstranodalinė limfoproliferacija, matuojama pagal indeksinį mazginį pažeidimą, pasirinktą pagal Chesono metodiką atliekant KT ar MRT, ir klinikinius duomenis bei pasireiškimus, suderinamus su AFKD (pvz., kartotinių oto-sino-pulmoninių infekcijų anamnezę, organų disfunkciją). mTOR inhibitorius ir PI3Kδ inhibitorius (selektyvius arba neselektyvius) buvo draudžiama vartoti per 6 savaites nuo tyrimo pradžios ir iki tyrimo pabaigos. Be to, pacientai, kurie per 6 mėnesius nuo tyrimo pradžios buvo gydomi ankstesniais arba kartu vartojamais B ląsteles naikinančiais preparatais (pvz., rituksimabu), tyrimo nedalyvavo, nebent

absoliutūs B limfocitai kraujyje buvo normalūs. Viso tyrimo metu buvo draudžiama vartoti B ląsteles naikinančius preparatus.

Papildomos pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo limfoproliferacijos pagerėjimas, matuojamas pagal limfadenopatijos pokytį nuo pradinio lygio, matuojamą pagal indeksinių pažeidimų log10 transformuotą produkto skersmenų sumą (SPD), ir imunofenotipo normalizavimasis, matuojamas pagal anksčiau negydytų B ląstelių procentinę dalį nuo visų B ląstelių. 3 lentelėje pateikiami papildomų pagrindinių vertinamųjų baigčių rezultatai.

3 lentelė. Pokyčio 12-ą savaitę (85-ą dieną), palyginti su pradiniu lygiu, pirminė analizė

	Leniolisibas (N=21)	Placebas (N=10)
Log10 transformuotas indeksinių pažeidimų SPD (išskyrus pacientus, kuriems pradiniam lygyje buvo 0 pažeidimų)^a		
n ^b	18	8
Pradinis vidurkis (SD)	3,03 (0,42)	3,05 (0,39)
Pokytis, palyginti su pradiniu lygiu, LS vidurkis (SE)	-0,30 (0,04)	-0,06 (0,06)
Skirtumas, palyginti su placebo (95 % PI)		-0,24 (-0,37, -0,11)
p reikšmė		0,0012
Procentinė negydytų B ląstelių dalis visame B ląstelių kiekyje (pacientai, kurių negydytų B ląstelių pradiniam lygyje buvo <48 %)^c		
n ^d	8	5
Pradinis įvert. e vidurkis (SD)	27,16 (13,16)	30,51 (7,97)
Pokytis, palyginti su pradiniu lygiu, LS vidurkis (SE)	34,76 (3,08)	-5,37 (3,95)
Skirtumas, palyginti su placebo (95 % PI)		40,13 (28,51, 51,75)
p reikšmė		<0,0001

PI = pasikliautinis intervalas; SD – standartinis nuokrypis; SE = standartinė paklaida; SPD = produkto skersmenų suma; LS vidurkis = mažiausiųjų kvadratų vidurkis

Pastaba: LS vidutinis pokytis nuo pradinio lygio, LS vidutinio pokyčio nuo pradinio lygio skirtumas tarp leniolisibo ir placebo ir jo p reikšmė buvo gauti taikant kovariacijos analizės modelį, kuriame gydymas buvo fiksuotas poveikis, o log10 transformuotas pradinis lygis SPD – kovariatas. Gliukokortikoidų ir intraveninio Ig vartojimas tyrimo pradžioje buvo įtrauktas kaip kategorinis (taip / ne) kovariacinis rodiklis.

^aIndeksinio pažeidimo dydžio pokytis matuotas pagal log10 transformuotą didžiausių limfmazgių (ne daugiau kaip 6), nustatytą pagal Chesono kriterijus KT ir MRT metu, SPD.

^bĮ analizę nebuvo įtraukti 2 pacientai iš kiekvienos gydymo grupės dėl nukrypimų nuo protokolo ir 1 pacientas, gydomas leniolisibu, kuriam buvo visiškai išnykęs tyrimo pradžioje nustatytas indeksinis pažeidimas.

^cĮ analizę buvo įtraukti tik tie pacientai, kuriems tyrimo pradžioje buvo sumažėjusi anksčiau negydytų B ląstelių procentinė dalis (apibrėžta kaip mažesnė nei 48 %, t. y. mažiausia literatūroje nurodoma vertė visose amžiaus grupėse).

^dĮ analizę nebuvo įtraukti 2 pacientai iš kiekvienos gydymo grupės dėl nukrypimų nuo protokolo, 5 pacientai, kurie vartojo leniolisibą, ir 3 pacientai, kurie vartojo placebo, su 48 % ar daugiau anksčiau negydytų B ląstelių tyrimo pradžioje, 5 pacientai, vartojantys leniolisibą, kuriems 85-ą dieną nebuvo atliktas matavimas, ir 1 pacientas, vartojantis leniolisibą, kuriam nebuvo atliktas matavimas tyrimo pradžioje.

^eBazinė vertė apibrėžiama kaip bazinės ir 1-os dienos verčių aritmetinis vidurkis, jei abi vertės buvo prieinamos, o jei kurios nors iš jų trūko, buvo naudojama esama vertė.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti leniolisibo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis AFKD sindromui (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Išskirtinės aplinkybės

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo nebuvo įmanoma gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra kiekvienais metais peržiūrės visą naują informaciją, kuri gali būti gauta, ir prireikus ši PCS bus atnaujinta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Leniolisibo farmakokinetika buvo tiriama su sveikais asmenimis ir suaugusiais bei paaugliais, sergančiais AFKD sindromu. Pastovią vaisto koncentraciją galima pasiekti maždaug po 2–3 gydymo leniolisibu dienų. Leniolisibo farmakokinetika yra panaši tarp sveikų dalyvių ir pacientų, sergančių AFKD.

Absorbcija

Placebu kontroliuojamame didėjančios vienkartinės ir kartotinių dozių tyrime su sveikais dalyviais leniolisibas buvo greitai absorbuotas nevalgius, laiko iki didžiausios koncentracijos plazmoje (t_{max}) mediana buvo maždaug 1 valanda po dozės pavartojimo. T_{max} nepriklausė nuo dozės ir nepakito po kartotinių geriamųjų dozių.

Maisto poveikis

Vienkartinės 70 mg leniolisibo dozės vartojimas kartu su daug riebalų turinčiu maistu sulėtino absorbcijos greitį (T_{max}) 3 valandomis (nuo 0,64 val. nevalgius iki 3,51 val. pavalgius) ir vidutiniškai 41 % sumažino C_{max} , bet ne absorbcijos mastą (plotą po kreive [PPK]). Nesitikima, kad maisto poveikis leniolisibo absorbcijai bus kliniškai reikšmingas (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Sisteminis leniolisibo koncentracijos plazmoje mažėjimas laikui bėgant yra biekspontinis, o tai rodo, kad jis vėluoja pasiskirstyti periferiniuose audiniuose. Akivaizdi galutinė eliminacija $t_{1/2}$ yra maždaug 10 valandų (apskaičiuota pagal nusistovėjusios būsenos vaisto išplovimą). Vidutinis geriamojo vaistinio preparato pasiskirstymo tūris terminalinės fazės metu svyravo nuo 33 l iki 57 l, o tai rodo, kad leniolisibo pasiskirstymo tūris yra nuo vidutinio iki mažo. Žmonių kraujo ir plazmos santykis *in vitro* yra 0,643.

Biotransformacija

60 % leniolisibo metabolizuojama kepenyse, o vyraujantis fermentas CYP3A4 (95,4 %) dalyvauja pirminiame oksidaciniame leniolisibo metabolizme, kiti fermentai prisideda nežymiai (3,5 % CYP3A5, 0,7 % CYP1A2 ir 0,4 % CYP2D6). Stiprus rekombinantinio CYP1A1 aktyvumas rodo galimą šio fermento dalyvavimą leniolisibo biotransformacijoje ne kepenų audiniuose. Negalima atmesti žarnyno sekrecijos per KVAB ir ekstrahepatinio CYP1A1, kaip išsiskyrimo būdų.

Eliminacija

Geriamosios 70 mg ^{14}C -leniolisibo dozės masės balansas buvo 92,5 % (standartinis nuokrypis: 2,3 %) praėjus 168 valandoms po dozės (8 dienos rytą).

^{14}C -leniolisibas daugiausia išsiskyrė su išmatomis (67,0 %), o su šlapimu – apie 25,5 %. Maždaug 70 % ^{14}C -leniolisibo pasišalino per 48 valandas. Vartojant leniolisibą du kartus per parą maždaug kas 12 valandų, susidaro maždaug 1,4 karto didesnė pusiausvyros apykaitos koncentracija (nuo 1,0 iki 2,2), o efektyvus pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) yra maždaug 7 valandos.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Sisteminio vaisto poveikio (PPK ir didžiausia koncentracija plazmoje [C_{max}]) dozės proporcingumo analizė rodo, kad leniolisibo farmakokinetika yra tiesinio pobūdžio tiek dozės (20–140 mg du kartus per parą, tiek vienkartinės 10–400 mg dozės per parą), tiek laiko atžvilgiu.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Leniolisibo farmakodinamika *ex vivo* (pAkt teigiamų B ląstelių dalis) buvo vertinama individualiai skiriant 10, 30 ir 70 mg du kartus per parą po 10, 30 ir 70 mg kiekvienos dozės 4 savaites pacientams, sergantiems AFKD. Tirtų dozių ribose didesnė leniolisibo koncentracija plazmoje paprastai buvo susijusi su didesniu pAkt teigiamų B ląstelių kiekio sumažėjimu, o didesnės dozės buvo susijusios su šiek tiek didesniu didžiausio kiekio sumažėjimu ir ilgalaikiškesniu sumažėjimu. Apskaičiuota, kad esant pusiausvyrinei koncentracijai gydymas leniolisibu po 70 mg du kartus per parą vidutiniškai maždaug 80% sumažina pAkt teigiamas B ląsteles.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumas

Atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus, poveikis pelėms, žiurkėms ir beždžionėms pirmiausia pasireiškė hemolimfopoetinei sistemai, susijusiai su leniolisibo imunomoduliacinėmis savybėmis, ir virškinimo traktui. Leniolisibas sukėlė limfoidinių audinių išsekimą ir (arba) sumažino jų aktyvumą ir slopino nuo T ląstelių priklausomą antikūnų atsaką (TDAR) žiurkėms. Dėl imunosupresijos padaugėjo oportunistinių odos infekcijų (žiurkėms) ir toksinio poveikio virškinimo traktui (t. y. pelėms ir beždžionėms pasireiškė uždegimas ir (arba) infekcijos), dėl kurių pasireiškė sunkus viduriavimas ir išmatos (tik beždžionėms). Lėtinio toksiškumo tyrimų metu žiurkėms ir beždžionėms nustatytos NOAEL vertės, bendras vyrų ir moterų plazmos poveikis ($AUC_{0-24h,u}$) buvo panašus į poveikį žmogui, kai vartojama terapinė dozė.

Genotoksiškumas ir kancerogeniškumas

Atlikus genotoksiškumo tyrimus, leniolisibas neturėjo mutageninio, klastogeninio ar aneugeninio potencialo. Pakartotinės dozės toksiškumo tyrimų metu kancerogeninio potencialo požymių (pvz., hiperplazija / neoplazija) nenustatyta. Ilgalaikių tyrimų su gyvūnais, siekiant įvertinti kancerogeninį leniolisibo poveikį, neatlikta.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Atlikus 26 savaičių trukmės tyrimą su žiurkėmis, mažesnis prostatos svoris buvo susijęs su sumažėjusia mikroskopine sekrecija. Šiame tyrime ir 10 savaičių trukmės žiurkių jauniklių tyrime apatinės sėklidės ir sėklidės prielipo masė bei mažesnis spermatozoidų skaičius buvo susiję su gemalo epitelio ir apvalių spermatidžių sumažėjimu bei spermatocitų nykimu. Tokie histologiniai duomenys buvo nustatyti, kai buvo vartota atitinkamai 90 ir ≥ 40 mg/kg per parą (tai atitinka 2,4 ir 1,5 karto didesnę didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui pagal PPK). Jokio poveikio žiurkių patinų ar patelių vaisingumui ar reprodukcinei funkcijai, skiriant iki 90 mg/kg per parą dozes (atitinkančias 2,4–3,8 karto didesnę už didžiausią žmogui rekomenduojamą dozę pagal PPK), nepastebėta.

Embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimai su žiurkėmis ir triušiais parodė mikroftalmiją, taip pat sumažėjusį akiduobių dydį (žiurkėms ir triušiams) ir anoftalmiją (tik žiurkėms), skiriant didžiausias dozes (atitinkamai 120 ir 100 mg/kg per parą). Triušiams nuo 30 mg/kg per parą taip pat pasireiškė aglosija. NOAEL vertės embriono ir vaisiaus vystymuisi buvo 30 mg/kg per parą žiurkėms ir 10 mg/kg per parą triušiams, atitinkamai maždaug 1,7 ir 0,1 karto didesnės už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, remiantis PPK. Todėl, remiantis pateiktais duomenimis, galima daryti išvadą, kad leniolisibas yra teratogeniškas žiurkėms ir triušiams ir gali kelti klinikinę riziką.

Toksinio poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimo su žiurkėmis metu nepageidaujamos reakcijos palikuonims prieš nujunkymą, pasireiškiančios sumažėjusiu jauniklių išgyvenamumu ir nuolat mažesniu jauniklių svoriu, išlikusiu po nujunkymo, buvo pastebėtos skiriant patelėms 90 mg/kg per parą dozes. Leniolisibo buvo aptikta visuose laktacijos tyrimo mėginiuose, leniolisibo koncentracija didėjo priklausomai nuo dozės, todėl koncentracija buvo maždaug 2–3 kartus didesnė už koncentraciją motinos plazmoje, vartojant nuo 10 iki 30 mg/kg per parą.

Atlikus 10 savaičių trukmės žiurkių jauniklių tyrimą, kuris buvo pradėtas su 7 dienų amžiaus gyvūnais, buvo pastebėtas mirtingumo padidėjimas prieš nujunkymą, kai buvo vartojama 90 mg/kg per parą (PPK koncentracija, išmatuota po pirmosios dozės, buvo 9,5 karto didesnė už didžiausią žmogui rekomenduojamą dozę).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Hipromeliozė (E464)
Karboksietilkrakmolo A natrio druska
Magnio stearatas (E572)
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)

Tabletės dengiamoji plėvelė

Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas monohidratas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Talkas (E553b)
Polietilenglikolis (E1521)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno buteliukai su aliuminio indukcinio sandarikliu ir vaikų sunkiai atidaromu polipropileno užsukamuoju dangteliu.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1 buteliukas, kuriame yra 60 tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2034/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Pirmojo registravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsamią informaciją apie šį vaistą galima rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ PARTIJOS IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIALUS ĮPAREIGOJIMAS UŽBAIGTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS RINKODAROS TEISĖS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

E. SPECIALUS IPAREIGOJIMAS UŽBAIGTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS RINKODAROS TEISĖS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU

Kadangi tai yra patvirtinimas išimtinėmis aplinkybėmis ir pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 8 dalį, registruotojas per nurodytą laikotarpį imasi šių priemonių:

Aprašymas	Terminas
<p>Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST)</p> <p>Siekiant išsamiau apibūdinti leniolisibo, skirto aktyvinto fosfoinozotido 3-kinazės delta (AFKD) sindromu sergantiems suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, sveriantiems ne mažiau nei 45 kg, gydyti, ilgalaikį saugumą ir veiksmingumą, registruotojas vykdo neintervencinį pacientų tyrimą, paremtą registro duomenimis, ir renka saugumo ir veiksmingumo vertinamųjų baigčių informaciją.</p>	<p>Kartą per metus (kasmetinis pakartotinis vertinimas)</p> <p>Galutinė KTA po 10 metų stebėjimo</p>
<p>Siekiant užtikrinti tinkamą AFKD sindromu sergančių suaugusiųjų ir 12 metų bei vyresnių paauglių, sveriančių ne mažiau nei 45 kg, gydymo leniolisibu saugumo ir veiksmingumo stebėseną, registruotojas kasmet teikia pranešimus apie bet kokią naują informaciją, susijusią su leniolisibo saugumu ir veiksmingumu.</p>	<p>Kartą per metus (kasmetinis pakartotinis vertinimas)</p>

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Joenja 70 mg plėvele dengtos tabletės
leniolisibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra leniolisibo fosfato, atitinkančio 70 mg leniolisibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė
60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Nuryti visą. Tablečių neskaldykite, netraiškykite ir nekramtykite.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2034/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Joenja 70 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Joenja 70 mg plėvele dengtos tabletės
leniolisibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra leniolisibo fosfato, atitinkančio 70 mg leniolisibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės monohidrato.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė
60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2034/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Duomenys nebūtini.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Joenja 70 mg plėvele dengtos tabletės leniolisibas

▼ Šis vaistas turi būti papildomai stebimas. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami arba Jūsų vaikui pradėdant vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į savo gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti. Jis gali pakenkti net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip jūsų.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Joenja ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Joenja
3. Kaip vartoti Joenja
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Joenja
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Joenja ir kam jis vartojamas

Joenja sudėtyje yra veikliosios medžiagos leniolisibo, kuris priklauso vaistų, vadinamų imunostimuliatoriais grupei (vaistai, kurie didina imuninės sistemos, natūralios organizmo apsaugos, gebėjimą kovoti su infekcija ir liga).

Joenja skiriamas suaugusiesiems ir 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 45 kg, aktyvinto fosfoinozotido 3-kinazės delta (AFKD) sindromui gydyti. AFKD sindromu sergančių žmonių imuninė sistema tinkamai neveikia, todėl jų organizmas nesugeba kovoti su infekcijomis.

Joenja veiklioji medžiaga leniolisibas blokuoja baltymo, vadinamo fosfoinozotido 3-kinazės delta (PI3Kδ) ir dalyvaujančio imuninės sistemos reguliavime, aktyvinimą. AFKD sindromu sergančių žmonių organizme PI3Kδ aktyvumas yra padidėjęs. Blokuodamas padidėjusį PI3Kδ aktyvumą leniolisibas padeda normalizuoti imuninę sistemą ir tokiu būdu potencialiai sulėtina ligos progresavimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Joenja

Joenja vartoti draudžiama

- jei yra alergija leniolisibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje „Pakuotės turinys ir kita informacija“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu vartodami Joenja susirgote.

Pacientams, vartojusiems kitų PI3Kδ inhibitorių kitoms būklėms nei AFKD sindromas gydyti, pasireiškė sunkių ir kartais mirtinų infekcijų, sunkių odos reakcijų (bėrimas, niežėjimas, odos lupimasis), kvėpavimo sutrikimų, sunkus viduriavimas ar kolitas (žarnyno uždegimas) ir kepenų sutrikimų. Apie šiuos sunkius reiškinius Joenja klinikiniuose tyrimuose pranešta nebuvo.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite Joenja jaunesniems nei 12 metų arba mažiau nei 45 kg sveriantiems vaikams, nes jis nebuvo tirtas šioje amžiaus grupėje.

Kiti vaistai ir Joenja

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jei vartojate bet kurį iš toliau išvardytų vaistų, nes jų kartu su Joenja vartoti negalima:

Šie vaistai gali padidinti Joenja šalutinio poveikio riziką, nes jie didina Joenja koncentraciją kraujyje:

- kobicistatas, elvitegraviras, indinaviras, lopinaviras, ritonaviras, sakvinaviras, tipranaviras – vartojami žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijai gydyti;
- kurkuminas – augalinė vaistinė medžiaga uždegimui gydyti;
- ciklosporinas – vartojamas organų atmetimo po transplantacijos prevencijai;
- danopreviras, ombitasviras, paritapreviras – vartojami C tipo hepatitui (HCV) gydyti;
- itrakonazolas, ketokonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas – vartojami grybelinėms infekcijoms gydyti;
- telitromicinas, troleandomicinas – vartojami bakterinėms infekcijoms gydyti.

Šie vaistai gali susilpninti Joenja poveikį, nes jie mažina Joenja koncentraciją kraujyje:

- antacidiniai preparatai (aliuminio, magnio ir kalcio antacidiniai preparatai, natrio bikarbonatas) – nuo rėmens ar nevirškinimo dėl skrandžio rūgšties pertekliaus (žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Joenja“);
- avasimibas – vartojamas cholesterolio plokštelių kaupimuisi arterijose gydyti;
- bosentanas – vartojamas plaučių arterijos hipertenzijai (PAH) gydyti;
- karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas – vartojami epilepsijai gydyti;
- efavirezas, etravirinas – vartojami žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijai gydyti;
- mitotanas – vėžio terapija;
- modafinilas – per dideliu mieguistumui dieną (narkolepsijai) gydyti;
- nafcilinas, rifabutinas, rifampicinas – nuo bakterinių infekcijų;
- jonažolės (lot. *Hypericum perforatum*) – augalinis vaistas nuo depresijos ir miego sutrikimų.

Joenja gali padidinti toliau išvardytų vaistų šalutinio poveikio riziką, nes didina jų koncentraciją kraujyje:

- adefoviras – vartojamas hepatitui B (HBV) gydyti;
- baricitinibas – vartojamas reumatoidiniam artritui gydyti;
- benzilpenicilinas (penicilinas G), cefakloras, ceftizoksimas, ciprofloksacinas – bakterinėms infekcijoms gydyti;
- bumetanidas, furozemidas – vartojami norint iš organizmo pašalinti druskos (natrio) ir vandens perteklių;

- famotidinas – vartojamas skrandžio rūgšties pertekliaus sukeltam rėmeniui ar virškinimo sutrikimams gydyti ir išvengti;
- irinotekanas – storosios arba tiesiosios žarnos vėžiui gydyti;
- letermoviras – citomegaloviruso (CMV) sukeltos infekcijos prevencijai;
- metotreksatas – vėžio gydymui;
- oseltamiviro karboksilatas – vartojamas gripo virusui gydyti;
- rozuvastatinas, pitavastatinas – cholesterolio kiekiui mažinti;
- tenofoviras – vartojamas HBV ir ŽIV gydyti.

Jei nesate tikri, ar pirmiau pateikta informacija jums aktuali, pasitarkite su gydytoju.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Prieš pradėdant gydymą Joenja jūsų gydytojas atliks nėštumo nustatymo tyrimą, kad patikrintų, ar esate nėščia.

Nėštumas

Joenja nerekomenduojama vartoti nėštumo metu. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad šis vaistas gali turėti kenksmingą poveikį negimusiam kūdikiui. Informacijos apie šio vaisto saugumą nėščioms moterims nėra.

Joenja nerekomenduojama vartoti moterims, kurios gali pastoti, nebent gydymo metu ir bent 1 savaitę po paskutinės Joenja dozės būtų naudojami labai veiksmingi kontracepcijos metodai. Pasitarkite su gydytoju dėl tinkamų kontracepcijos metodų.

Jeigu manote, kad pradėjusi vartoti Joenja galite būti nėščia, nedelsdama pasakykite gydytojui.

Žindymas

Vartojant Joenja nemaitinkite krūtimi. Jeigu žindote arba planuojate žindyti, prieš vartodama šį vaistą pasakykite gydytojui. Taip yra todėl, kad nežinoma, ar Joenja gali patekti į motinos pieną ir ar tai turės įtakos jūsų kūdikiui.

Vaisingumas

Duomenų apie leniolisibo poveikį vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais rodo, kad Joenja gali turėti įtakos vyrų vaisingumui. Prieš pradėdami vartoti šį vaistą, pasakykite gydytojui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas neturi arba turi nežymią įtaką gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Joenja sudėtyje yra laktozės monohidrato

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Joenja sudėtyje yra natrio

Šio vaisto plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Joenja

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Rekomenduojama dozė yra

Viena 70 mg tabletė du kartus per parą maždaug kas 12 valandų suaugusiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, sveriantiems daugiau kaip 45 kg.

Jei per 1 valandą po tabletės pavartojimo pasireiškia vėmimas, tuoj pat išgerkite kitą tabletę. Jei vemiate praėjus daugiau kaip 1 valandai po tabletės suvartojimo, palaukite ir kitą dozę išgerkite įprastu numatytu laiku.

Joenja skirta vartoti per burną. Šį vaistą galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Tabletę reikia nuryti visą. Tablečių neskaldykite, netraiškykite ir nekramtykite.

Antacidinius vaistus vartokite likus 2 valandoms iki Joenja vartojimo arba praėjus 2 valandoms po Joenja vartojimo. Galima Joenja sąveika su kitais vaistais (žr. 2 skyrių „Kiti vaistai ir Joenja“).

Ką daryti pavartojus per didelę Joenja dozę

Jei taip atsitiktų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba artimiausią skubios pagalbos skyrių. Laikykite buteliuką ir šį lapelį su savimi, kad galėtumėte lengvai apibūdinti, ką išgėrėte.

Pamiršus pavartoti Joenja

Jei pamiršote pavartoti Joenja jums įprastu laiku, išgerkite tabletę, kai tik prisiminsite. Jei praleidote dozę daugiau kaip 6 valandas, negerkite kitos tabletės. Palaukite ir kitą dozę išgerkite įprastu numatytu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Joenja

Nenutraukite šio vaisto vartojimo, nebent taip lieptų gydytojas.

Jei kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šalutinis poveikis gali pasireikšti tokiu dažniu.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- galvos skausmas
- vėmimas
- plaukų slinkimas
- padidėjęs svoris
- sumažėjęs neutrofilų (toks baltųjų kraujo ląstelių tipas) skaičius

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- dispepsija (virškinimo sutrikimai)
- bėrimas
- atopinis dermatitas (niežtinti, paraudusi, sausa oda į alergijas linkusiems žmonėms)
- nuovargis

Nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas), įskaitant niežėjimą, odos paraudimą, šienligę, išbėrimą, sunkumą kvėpuoti arba nuryti

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti paaugliams

Joenja klinikiniuose tyrimuose šalutinis poveikis paaugliams ir suaugusiems buvo panašus.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį, galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Joenja

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Joenja sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra leniolisibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra leniolisibo fosfato, atitinkančio 70 mg leniolisibo.
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė (E460), hipromeliozė (E464), karboksietilkrakmolo A natrio druska, magnio stearatas (E572), bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551), titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas monohidratas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), talkas (E553b), polietilenglikolis (E1521) (žr. 2 skyrių „Joenja sudėtyje yra laktozės monohidrato ir natrio“).

Joenja išvaizda ir kiekis pakuotėje

Joenja 70 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos, ovalios, abipus išgaubtos, nuožulniais kraštais plėvele dengtos tabletės su įspaudu „70“ vienoje pusėje ir „LNB“ kitoje pusėje.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1 buteliukas, kuriame yra 60 tablečių.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Tel. +31 (0)71 5247 400

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šis vaistas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo nebuvo įmanoma gauti visos informacijos apie šį vaistą.

Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės visą naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus šis lapelis bus atnaujintas.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

IV PRIEDAS

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DĖL REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS
SĄLYGOMIS**

Europos vaistų agentūros išvados dėl

- **Registracijos išimtinėmis sąlygomis**

Išnagrinėjęs paraišką *CHMP* nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, rizikos ir naudos santykis yra palankus rekomenduoti registraciją išimtinėmis sąlygomis.