

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Joenja 70 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur lenioliziba fosfātu, kas atbilst 70 mg lenioliziba (*leniolisib*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 241,16 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Dzeltena, ovālas formas, abpusēji izliekta apvalkotā tablete ar slīpām malām, ar iespaidumu “70” vienā pusē un “LNB” otrā pusē; aptuvenais garums — 16 mm, platums — 6,3 mm, biezums — 6,0 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Joenja ir paredzēta aktivizētas fosfoinosīdā 3-kināzes delta sindroma (APDS) ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 45 kg vai vairāk.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk ārstam ar pieredzi primāru imūndeficītu ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā deva ir 70 mg lenioliziba divas reizes dienā ar aptuveni 12 stundu intervālu. Joenja ir paredzēta pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 45 kg vai vairāk.

Terapija jāturpina tik ilgi, kamēr tiek novērots ieguvums, vai līdz brīdim, kad tiek konstatēta nepieņemama toksicitāte.

Devas izlaišana

Ja kopš paredzētā lietošanas laika pagājušas vairāk nekā 6 stundas, pacientam nevis jālieto izlaistā deva, bet gan jāturpina zāļu lietošana nākamajā paredzētajā laikā.

Ja 1 stundas laikā pēc lenioliziba lietošanas rodas vemšana, pacientam pēc iespējas drīzāk jālieto vēl viena lenioliziba tablete. Ja vemšana rodas vairāk nekā 1 stundu pēc zāļu lietošanas, pacientam papildu deva nav jālieto.

Īpašas pacientu grupas

Pediātriskā populācija

Lenioliziba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 12 gadu vecumam vai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 45 kg, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Gados vecāki cilvēki

Nav datu par pacientiem vecumā no 65 gadiem un vecākiem. Netiek ieteikts veikt devas pielāgošanu gados vecākiem pacientiem.

Nieru darbības traucējumi

Leniolizibs nav pētīts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss (CrCL) no 15 līdz 89 ml/min.). Netiek ieteikts veikt devas pielāgošanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi

Leniolizibs nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Leniolizibu nav ieteicams lietot pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem (B vai C pakāpe *Child-Pugh* klasifikācijā).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Joenja var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Tabletes jānorij veselas. Nepārdaliet, nesasmalciniet un nekošļājiet tabletes.

Kuņģa skābes iedarbību mazinoši līdzekļi

Pacientiem, kas ilgstoši lieto lokālas darbības antacīdus līdzekļus, šīs zāles jālieto 2 stundas pirms vai 2 stundas pēc lenioliziba lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar imūnsistēmu saistīti nevēlami notikumi

Pacientiem, kuri hematoloģisku vai masu veidojošu audzēju ārstēšanai ir saņēmuši citus fosfoinositīda 3-kināzes delta (PI3Kδ) inhibitorus, ir konstatēti būtiski, dažreiz nāves iestāšanos izraisījuši ar imūnsistēmu saistīti nevēlami notikumi, kā, piemēram, smagas infekcijas, smagas ādas nevēlamās blakusparādības (*SCAR — Severe Cutaneous Adverse Reactions*), pneimonijs, smaga caureja/kolīts un hepatotoksicitāte. Šie būtiskie notikumi nav bijuši saistīti ar Joenja lietošanu pacientiem ar APDS. Joenja nav apstiprināta hematoloģisku vai masu veidojošu audzēju ārstēšanai.

Kombinācija ar CYP3A4 inhibitoriem

Spēcīga citohroma P450 (CYP3A4) inhibitora vienlaicīga terapeitiska lietošana pastiprināja lenioliziba iedarbību. Jāizvairās no lenioliziba vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja jālieto spēcīgi CYP3A4 inhibitori, 2 dienas pirms CYP3A4 inhibitora lietošanas ieteicams pārtraukt Joenja lietošanu. Joenja lietošanu var atsākt 7 dienas pēc CYP3A4 inhibitora lietošanas pārtraukšanas.

Kombinācija ar CYP3A4 inducētājiem

Vienlaicīga lietošana var pavājināt lenioliziba iedarbību un tādējādi samazināt lenioliziba efektivitāti. Tāpēc jāizvairās no lenioliziba vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem un vidēji spēcīgiem CYP3A4 inducētājiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kombinācija ar BCRP inhibitoriem

Vienlaicīga lietošana var palielināt lenioliziba iedarbību, kas var palielināt nevēlamo blakusparādību risku. Tāpēc jāizvairās no lenioliziba vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein*, BCRP) transportētāja inhibitoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kombinācija ar organisko anjonu transportvielu (OAT)P1B1 un OATP1B3 un krūts vēža rezistences proteīna (KVRP) substrātiem

Lietojot vienlaicīgi, leniolizibs pastiprināja rosuvastatīna sistēmisko iedarbību 2 reizes. Jāizvairās no lenioliziba vienlaicīgas lietošanas ar zālēm, kas ir šo transportvielu substrāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kombinācija ar OAT3 substrātiem

Lietojot OAT3 substrātus ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, metotreksātu), jānovēro, vai pacientiem nerodas nevēlamas blakusparādības, un, ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas, jāapsver devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

UDP-glikuronoziltransferāzes (UGT) 1A1 substrāti

Leniolizibs *in vitro* ir UGT1A1 inhibitors, un, lai gan nav sagaidāma nozīmīga klīniska mijiedarbība, jāizvairās no lenioliziba vienlaicīgas lietošanas ar UGT1A1 substrātu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kuņģa skābes iedarbību mazinoši līdzekļi

Pacientiem, kuri ilgstoši lieto antacīdos līdzekļus, šīs zāles jālieto 2 stundas pirms vai 2 stundas pēc Joenja lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Reproduktīvā toksicitāte

Sievietēm, kam iespējama grūtniecība, Joenja lietošanas laikā un 1 nedēļu pēc pēdējās devas jālieto augstas efektivitātes kontracepcijas līdzekļi (skatīt 4.6. apakšpunktu). Joenja nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepcijas metodes ar augstu efektivitāti. Pirms ārstēšanas ar Joenja uzsākšanas sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jāpārbauda grūtniecības statuss.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Laktozes saturs

Šīs zāles satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nedrīkst lietot pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes–galaktozes malabsorbciju.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāles, kas ietekmē lenioliziba farmakokinētiku

CYP3A4 inhibitori

Leniolizibs galvenokārt tiek izvadīts oksidatīva metabolisma ceļā (galvenokārt veicot hidroksilēšanu un dealkilēšanu) ar CYP izoenzīmiem (pārsvarā CYP3A4, 95,4 %). Pētījumā ar veseliem pieaugušajiem lenioliziba un itrakonazola (spēcīga CYP3A4 inhibitora) vienlaicīga lietošana pastiprināja lenioliziba iedarbību 2 reizes. Jāizvairās no lenioliziba un spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, kobicistata, danoprevīra, elvitegravīra, indinavīra, itrakonazola, ketokonazola, lopinavīra, ombitasvīra, paritaprevīra, posakonazola, ritonavīra, sakvinavīra, telitromicīna, tipranavīra, troleandomicīna, vorikonazola) vienlaicīgas lietošanas (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

CYP3A4 inducētāji

Nav veikti lenioliziba un spēcīgu un vidēji spēcīgu CYP3A4 induktoru mijiedarbības pētījumi. Vienlaicīga lietošana var pavājināt lenioliziba iedarbību un tādējādi samazināt lenioliziba efektivitāti. Tāpēc jāizvairās no lenioliziba vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem un vidēji spēcīgiem CYP3A4 inducētājiem, kā, piemēram, avasimību, karbamazepīnu, mitotānu, fenobarbitālu, fenitoīnu, rifabutīnu, rifampicīnu, asinszāli, bosentānu, efavirenzu, etravirīnu, modafinilu, nafcilīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

BCRP inhibitori

Leniolizibs ir BCRP transportētāju substrāts. Mijiedarbības pētījumi ar leniolizību un spēcīgiem BCRP inhibitoriem nav veikti. Vienlaicīga lietošana var palielināt lenioliziba iedarbību, kas var palielināt nevēlamo blakusparādību risku. Tāpēc jāizvairās no lenioliziba vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem BCRP inhibitoriem (piemēram, kurkumīnu, ciklosporīnu) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kuņģa skābes iedarbību mazinoši līdzekļi

Leniolizibam piemīt no pH līmeņa atkarīga šķīdība, kas pie augstākām pH vērtībām samazinās. Lokālas darbības antacīdie līdzekļi (piemēram, magnija, alumīnija un kalcija bāzes antacīdie līdzekļi, nātrija bikarbonāts) jālieto 2 stundas pirms vai 2 stundas pēc lenioliziba lietošanas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Zāles, kuru iedarbību izmaina leniolizibs

OATP1B1, OATP1B3 un BCRP substrāti

Lietojot vienlaicīgi, leniolizibs palielināja rosuvastatīna iedarbību 2 reizes. Jāizvairās no lenioliziba vienlaicīgas lietošanas ar zālēm, kas ir OATP1B1, OATP1B3 un BCRP substrāti (piemēram, rosuvastatīnu, pitavastatīnu, letermovīru).

OAT3 substrāti

Leniolizibs ir OAT3 inhibitors un var palielināt OAT3 substrātu (piemēram, adefovīra, baricitiniba, bumetanīda, cefaklora, ceftizoksīma, ciprofloksacīna, famotidīna, furosemīda, metotreksāta, oseltamivīra karboksilāta, benzilpenicilīna [penicilīns G], tenofovīra]) sistēmisko iedarbību. Lietojot vienlaicīgi, leniolizibs palielināja furosemīda iedarbību 1,4 reizes. Jāizvairās no lenioliziba vienlaicīgas lietošanas ar zālēm, kas ir OAT3 substrāti ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, metotreksātu).

UDP-glikuronoziltransferāzes (UGT) 1A1 substrāti

Leniolizibs *in vitro* ir UGT1A1 inhibitors, un, lai gan nav sagaidāma nozīmīga klīniska mijiedarbība, jāizvairās no lenioliziba vienlaicīgas lietošanas ar UGT1A1 substrātu (piemēram, irinotekānu).

Hormonālie kontracepcijas līdzekļi

Lenioliziba vienlaicīga lietošana ar vienu devu orālā kontracepcijas līdzekļa, kas saturēja etinilestradiolu un levonogestrelu, palielināja etinilestradiola ekspozīciju par aptuveni 30 % bez ietekmes uz levonogestreļa ekspozīciju. Maz ticams, ka etinilestradiola iedarbības palielināšanās

mazinātu etinilestradiolu un levonogestrelu saturoša kombinēta perorālā kontracepcijas līdzekļa efektivitāti.

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošanas ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija sievietēm

Sievietēm, kam iespējama grūtniecība, ārstēšanas ar Joenja laikā un 1 nedēļu pēc pēdējās devas jālieto augstas efektivitātes kontracepcijas līdzekļi. Ņemot vērā dzīvnieku pētījumos konstatēto, leniolizibs var kaitēt auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas ar Joenja uzsākšanas sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jāpārbauda grūtniecības statuss.

Grūtniecība

Nav datu par lenioliziba lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem atklāta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Joenja nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepcijas metodes ar augstu efektivitāti.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai leniolizibs un tā metabolīti izdalās mātes pienā. Pieejamie farmakokinētikas/toksikoloģijas dati dzīvniekiem liecina par lenioliziba izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku ar krūti barotiem jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Ārstēšanas ar Joenja laikā jāpārtrauc barošana ar krūti.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par lenioliziba ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem. Pētījumos ar dzīvniekiem atklāta ietekme uz tēviņu reproduktīvajiem orgāniem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Leniolizibam nav ietekmes vai ir neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ārstēšanas ar leniolizibu laikā bija galvassāpes (32 %), vemšana (16 %), palielināta ķermeņa masa (13 %) un alopēcija (11 %). Ņemot vērā klīniskajos pētījumos veikto laboratorisko izmeklējumu datus, 33 % pacientu tika konstatēta neitrofilo leukocītu daudzuma samazināšanās.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Lenioliziba drošums novērtēts 38 pusaudžu vecuma un pieaugušiem pacientiem ar APDS, kuri piedalījās pētījuma 2201 ar placebo kontrolētajā daļā un atklātā drošuma pētījumā. Trīsdesmit septiņi no 38 pacientiem iekšķīgi lietoja 70 mg lenioliziba divas reizes dienā vismaz 60 nedēļas, un 84 % pacientu zāles lietoja 108 nedēļas vai ilgāk. Ārstēšanas ar leniolizibu ilguma mediāna bija aptuveni 4 gadi, un 10 pacienti leniolizibu lietoja ilgāk par 5 gadiem.

Turpmāk tekstā redzamā nevēlamo blakusparādību saraksta pamatojums ir klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā gūtā pieredze. Nevēlamās blakusparādības 1. tabulā uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības norādītas biežuma samazināšanās secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

| Orgānu sistēmu klase | Nevēlamā blakusparādība | Biežums |
|---|--|------------|
| Imūnās sistēmas traucējumi | Hipersensitivitāte* | Nav zināms |
| Nervu sistēmas traucējumi | Galvassāpes | Ļoti bieži |
| Kuņģa un zarnu trakta traucējumi | Vemšana | Ļoti bieži |
| | Dispepsija | Bieži |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | Alopēcija | Ļoti bieži |
| | Atopisks dermatīts** | Bieži |
| | Izsitumi | Bieži |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Nogurums | Bieži |
| Izmeklējumi | Palielināta ķermeņa masa | Ļoti bieži |
| | Samazināts neitrofilo leukocītu skaits | Ļoti bieži |

*Paaugstināta jutība: tostarp nieze, ādas apsārtums, nātrene, izsitumi, apgrūtināta elpošana vai rīšana (no Joenja lietošanas pēcreģistrācijas periodā)

**Atopisks dermatīts: tostarp atopisks dermatīts un ekzēma

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Samazināts neitrofilo leukocītu skaits

Septiņiem (33 %) pacientiem, kuri saņēma leniolizību, īslaicīgi samazinājās absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANC — Absolute Neutrophil Count) līdz 500–1500 šūnu/ μ l. Nevienam pacientam ANC nebija < 500 šūnu/ μ l, un netika ziņots par infekcijām, kas saistītas ar neitropēniju. Tika ziņots par vienu 3. pakāpes neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās gadījumu, kas tika uzskatīts kā saistīts ar leniolizību.

Hipersensitivitāte

Lietojot Joenja laikā pēc izplatīšanas uzsākšanas, ir konstatētas hipersensitivitātes reakcijas.

Pediātriskā populācija

Klīniskajos pētījumos ar leniolizību ārstēti trīspadsmit pacienti vecumā no 12 līdz 17 gadiem. Paredzams, ka nevēlamo reakciju biežums, veids un smaguma pakāpe bērniem būs tāda pati kā pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ja notiek pārdozēšana, jāuzrauga, vai pacientam neparādās toksicitātes pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktu). Leniolizība pārdozēšanas ārstēšana ietver vispārīgus atbalstošus pasākumus, ieskaitot dzīvībai svarīgo rādītāju uzraudzību un pacienta klīniskā stāvokļa novērošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Imūnstimulatori, citi imūnstimulatori, ATĶ kods: L03AX22

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Leniolizibs selektīvi inhibē PI3Kδ, bloķējot PI3Kδ aktīvās saistīšanās vietu. Gēna, kas kodē p110δ katalītisko apakšvienību, funkcijas guvuma varianti (kas izraisa APDS1) vai p85α regulējošās apakšvienības funkcijas zuduma varianti (kas izraisa APDS2) izraisa hiperaktīvu PI3Kδ signalizēšanu, kas palielina fosfatidilinozitola 3,4,5 trifosfāta un sekojošu fosforilētas proteīnkināzes B (pAkt) veidošanos. Inhibējot PI3Kδ un tādējādi samazinot PIP3 veidošanos, tiek mazināta sekojošā Akt/zīdītāju rapamicīna mērķa (mTOR) ceļa hiperaktivitāte; normalizējas B un T šūnu populāciju deficīti un disregulācija.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Lenioliziba efektivitāte tika novērtēta pētījumā 2201, 12 nedēļas ilgā randomizētā, maskētā, placebo kontrolētā 2./3. fāzes pētījumā ar 31 pacientu, kam apstiprināts ar APDS saistīts *PIK3CD* vai *PIK3RI* gēna patogēnais variants. Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 un saņēma 70 mg lenioliziba vai placebo divas reizes dienā. Pacientu demogrāfiskie dati pētījuma sākumā ir norādīti 2. tabulā.

2. tabula. Demogrāfiskie dati un slimības raksturojums pētījuma sākumā (Pētījums 2201)

| Demogrāfiskie dati un slimības raksturojums | Leniolizibs 70 mg (N = 21) | Placebo (N = 10) |
|--|-------------------------------|---------------------|
| Demogrāfiskie dati | | |
| Vidējais vecums ¹ (gadi) (SN) | 22,2 (10,00) | 26,7 (13,43) |
| Vecuma kategorijas | | |
| < 18, n (%) | 8 (38) | 4 (40) |
| (min., maks.) | (12, 17) | (15, 17) |
| ≥ 18, n (%) | 13 (62) | 6 (60) |
| (min., maks.) | (18, 54) | (18, 48) |
| Dzimums, n (%) | | |
| Vīrieši | 11 (52) | 4 (40) |
| Sievietes | 10 (48) | 6 (60) |
| Rase, n (%) | | |
| Aziātu | 1 (5) | 1 (10) |
| Melnā rase | 1 (5) | 1 (10) |
| Baltā rase | 18 (86) | 7 (70) |
| Cita | 1 (5) | 1 (10) |
| Etniskā izcelsme, n (%) | | |
| Spāņu vai Latīņamerikas | 0 | 1 (10) |
| Citas, izņemot spāņu vai Latīņamerikas | 14 (67) | 7 (70) |
| Nav ziņota | 7 (33) | 2 (20) |
| Slimības raksturojums | | |
| APDS 1 (<i>PIK3CD</i> variants), n (%) | 16 (76) | 9 (90) |
| APDS 2 (<i>PIK3RI</i> variants), n (%) | 5 (24) | 1 (10) |
| Vienlaicīgi lieto glikokortikoīdus, n (%) | 12 (57) | 6 (60) |
| Vienlaicīgi lieto imūnglobulīnu G (IgG), n (%) | 14 (67) | 7 (70) |
| Iepriekš lietots rapamicīns/sirolīms, n (%) | 4 (19) | 3 (30) |

SN — standartnovirze

¹Pacienta vecums no pētījuma -4. dienas līdz pirmajai devai

Pacientiem bija limfmezglu vai ekstranodāla limfoproliferācija, kas noteikta pēc sākotnējā nodalā bojājuma, kas DT vai MRI atlasīts pēc Česona (Cheson) metodes, un APDS atbilstoša klīniskā atradne un izpausmes (piemēram, atkārtotas ausu, sinusu un plaušu infekcijas anamnēzē, orgānu funkciju traucējumi). mTOR inhibitoru un PI3Kδ inhibitoru (selektīvu un neselektīvu) lietošana bija aizliegta 6 nedēļas pirms pētījuma sākuma un pētījuma laikā. Turklāt no pētījuma tika izslēgti pacienti, kuri agrāk saņēma vai vienlaikus saņēma B šūnu skaitu samazinošus līdzekļus (piemēram, rituksimabu) 6 mēnešu laikā no pētījuma sākuma, izņemot, ja B limfocītu absolūtais skaits asinīs bija normāls. B šūnu skaitu samazinošu līdzekļu lietošana pētījuma laikā bija aizliegta.

Papildu primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija limfoproliferācijas mazināšanās, ko noteica pēc limfadenopātijas izmaiņām no sākuma stāvokļa, iegūstot sākotnējo bojājumu diametru summas (SPD) pārveidojumu log10 veidā, un imūnfenotipa normalizēšanās, nosakot naivo B šūnu procentuālo daļu no visām B šūnām. 3. tabulā norādīti papildu primārie mērķa kritēriji.

3. tabula. Izmaiņu no sākuma stāvokļa līdz 12. nedēļai (85. dienai) primārā analīze

| | Leniolizibs (N = 21) | Placebo (N = 10) |
|--|---------------------------------|-----------------------------|
| Sākotnējo bojājumu pārveidojums log10 veidā (izņemot pacientus ar 0 bojājumiem sākotnēji)^a | | |
| n ^b | 18 | 8 |
| Vidējā sākotnējā vērtība (SN) | 3,03 (0,42) | 3,05 (0,39) |
| Izmaiņas no sākotnējā stāvokļa, LS vidējā vērtība (SK) | -0,30 (0,04) | -0,06 (0,06) |
| Atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95 % TI) | | -0,24 (-0,37, -0,11) |
| p vērtība | | 0,0012 |
| Naivo B šūnu procentuālā daļa no visām B šūnām (pacienti ar < 48 % naivām B šūnām sākotnēji)^c | | |
| n ^d | 8 | 5 |
| Sākotnējā ^e vidējā vērtība (SN) | 27,16 (13,16) | 30,51 (7,97) |
| Izmaiņas no sākotnējā stāvokļa, LS vidējā vērtība (SK) | 34,76 (3,08) | -5,37 (3,95) |
| Atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95 % TI) | | 40,13 (28,51, 51,75) |
| p vērtība | | < 0,0001 |

TI — ticamības intervāls, SN — standartnovirze, SK — standartklūda, SPD — diametru summa, LS vidējā vērtība — mazāko kvadrātu vidējā vērtība

Piezīme. LS vidējās vērtības izmaiņas no sākotnējā stāvokļa, atšķirības LS vidējās vērtības izmaiņās no sākotnējā stāvokļa starp leniolizibu un placebo un attiecīgās p vērtības tika iegūtas no kovarianču analīzes modeļa, kura fiksētais efekts bija ārstēšana un kovariante bija sākotnējā SPD pārveidojums log10 veidā. Glikokortikoīdu un i.v. Ig lietošana sākotnēji tika iekļauta kā kategoriskas (jā/nē) kovariantes.

^a Sākotnējā bojājuma izmēra izmaiņas tika mērītas, izmantojot lielāko limfmezglu (ne vairāk kā 6), kas DT/MRI noteikti pēc Česona (Cheson) kritērijiem, SPD pārveidojumu log10 veidā.

^b Noviržu no protokola dēļ no analīzes tika izslēgti 2 pacienti katrā ārstēšanas grupā; 1 pacients, kurš lietoja leniolizibu, no analīzes tika izslēgts, jo sākotnēji noteiktais veidojums bija pilnībā izzudis.

^c Farmakodinamikas analīzē tika iekļauti tikai tie pacienti, kam sākotnēji bija samazināta naivo B šūnu procentuālā daļa (definēta kā zemāka par 48 %, kas ir literatūras avotos aprakstītā zemākā vērtība visās vecumu grupās).

^d Noviržu no protokola dēļ no analīzes tika izslēgti 2 pacienti katrā ārstēšanas grupā, tika izslēgti arī 5 pacienti, kuri lietoja leniolizibu, un 3 pacienti, kuri lietoja placebo, kam sākotnēji bija 48 % vai vairāk naivo B šūnu, tika izslēgti arī 5 pacienti, kuri lietoja leniolizibu un kuriem 85. dienā nebija veikts mērījums, kā arī 1 pacients, kurš lietoja leniolizibu un kam sākotnēji nebija veikts mērījums.

^e Sākuma stāvoklis ir sākotnējās un 1. dienas vērtības vidējā aritmētiskā vērtība, ja pieejamas abas vērtības, bet, ja kādas vērtības nebija, tika lietota pieejamā vērtība.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt lenioliziba pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediātriskās populācijas ar APDS apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Īpaši apstākļi

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Lenioliziba farmakokinētika ir pētīta veselām personām un pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem ar APDS. Sagaidāms, ka līdzsvara stāvokļa zāļu koncentrācija tiks sasniegta aptuveni 2 līdz 3 dienas, kopš sākta ārstēšana ar leniolizibu. Lenioliziba farmakokinētika veseliem dalībniekiem un APDS pacientiem ir līdzīga.

Uzsūkšanās

Placebo kontrolētā pētījumā ar pieaugošu vienu devu un vairākām devām veseliem dalībniekiem leniolizibs strauji uzsūcās tukšā dūšā; laika līdz maksimālajai koncentrācijai plazmā (t_{max}) mediāna bija 1 stunda pēc devas saņemšanas. T_{max} nebija atkarīgs no devas lieluma, un to neietekmēja vairākas iekšķīgi lietotas devas.

Pārtikas ietekme

Vienas 70 mg lenioliziba devas lietošana pārtikas ar augstu tauku saturu uzņemšanas laikā par 3 stundām palēnināja uzsūkšanās ātrumu (T_{max}) (no 0,64 h (tukšā dūšā) līdz 3,51 h (ar pārtiku)) un C_{max} samazināja par vidēji 41 %, neietekmējot uzsūkšanās apjomu (laukumu zem līknes (AUC)). Nav paredzams, ka pārtikas ietekme uz lenioliziba uzsūkšanos varētu būt klīniski būtiska (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Lenioliziba koncentrācijas plazmā sistēmiskā samazināšanās laika gaitā ir bieksponenciāla, kas norāda uz izklijes aizturi, pirms zāles nonāk perifērajos audos. Šķietamā terminālā eliminācija $t_{1/2}$ ir aptuveni 10 stundas (aptuveni noteikts pēc zāļu izvadīšanas līdzsvara stāvoklī). Iekšķīgā izklijes tilpuma mediāna terminālajā fāzē bija diapazonā no 33 l līdz 57 l, norādot, ka leniolizibam ir vidēji liels līdz zems izklijes tilpums. Cilvēkiem *in vitro* asiņu un plazmas attiecība ir 0,643.

Biotransformācija

Leniolizibu 60 % apmērā metabolizēja aknas, un galvenais lenioliziba primārajā oksidatīvajā metabolismā iesaistītais enzīms bija CYP3A4 (95,4 %), citu enzīmu iesaiste bija neliela (3,5 % CYP3A5, 0,7 % CYP1A2 un 0,4 % CYP2D6). Rekombinanta CYP1A1 izteiktā aktivitāte liecina par šī enzīma iespējamu iesaisti lenioliziba biotransformācijā ekstrahepatiskajos audos. Nevar izslēgt, ka cits izvades veids ir sekrēcija zarnās, ko nodrošina BCRP un ekstrahepatiskais CYP1A1.

Eliminācija

70 mg ^{14}C -lenioliziba iekšķīgas devas masas bilance bija 92,5 % (standartnovirze: 2,3 %) 168 stundas pēc devas saņemšanas (8. dienas rītā).

^{14}C -leniolizibs galvenokārt tika izvadīts ar fecēm (67,0 %), un ekskrecija urīnā bija aptuveni 25,5 %. Pēc 48 stundām tika izvadīti aptuveni 70 % ^{14}C -lenioliziba. Lietojot divas devas dienā ar aptuveni 12 stundu starplaiku, leniolizibs uzkrājas aptuveni 1,4 reizes lielākā koncentrācijā, sasniedzot līdzsvara stāvokli (no 1,0 līdz 2,2), kas atbilst 7 stundu efektīvajam eliminācijas pusperiodam ($t_{1/2}$).

Linearitāte/nelinearitāte

Zāļu sistēmiskās iedarbības devas proporcionalitātes analīze (AUC un maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max})) norāda, ka lenioliziba farmakokinētika ir lineāra attiecībā pret devu (no 20 līdz 140 mg divas reizes dienā un vienu devu no 10 līdz 400 mg/dienā) un laiku.

Farmakokinētiskā(-s) / farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)

Lenioliziba *ex vivo* farmakodinamika (pAkt pozitīvu B šūnu proporcija) tika novērtēta starp personām, kuri 4 nedēļas lietoja 10, 30 un 70 mg zāļu divas reizes dienā, un katrā devas līmenī pacientiem ar APDS. Pētītajā devu diapazonā augstākas lenioliziba koncentrācijas plazmā kopumā bija saistītas ar lielāku pAkt pozitīvu B šūnu samazinājumu, un lielākas devas bija saistītas ar nedaudz augstāku maksimālo samazinājumu un noturīgāku samazinājumu. Sagaidāms, ka ārstēšana ar 70 mg lenioliziba divas reizes dienā līdzsvara stāvoklī nodrošinās pAkt pozitīvu B šūnu vidējo samazinājumu laikā par aptuveni 80 %.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotas devas toksicitāte

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos pelēm, žurkām un pērtiķiem galvenokārt tika novērota ietekme uz hemolimfopoēzes sistēmu, kas saistīta ar lenioliziba imūnmodulējošajām īpašībām, un kuņģa un zarnu traktu. Leniolizibs žurkām izraisīja limfoīdo audu izsīkumu/samazinātu aktivitāti un inhibēja T šūnu atkarīgo antivielu reakciju (TDAR — T — Cell Dependent Antibody Response). Imūnsupresijas dēļ tika novērotas biežākas oportūnistiskas ādas infekcijas (žurkām) un kuņģa un zarnu trakta toksicitāte (piemēram, iekaisums/infekcijas pelēm un pērtiķiem), kas izraisīja smagu caureju un vemšanu (tikai pērtiķiem). Hroniskas toksicitātes pētījumos NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, nenovēro nelabvēlīgu ietekmi) līmenī žurkām un pērtiķiem apvienotā tēviņu/mātīšu plazmas ekspozīcija ($AUC_{0-24h,u}$) bija līdzīga ekspozīcijai cilvēkiem terapeitiskajā devā.

Genotoksicitāte un kancerogenitāte

Genotoksicitātes pētījumos leniolizibs neuzrādīja mutagēnu, klastogēnu vai aneigēnu potenciālu. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos netika konstatētas kancerogenitātes potenciāla (piemēram, hiperplāzijas/neoplāzijas) pazīmes. Nav veikti ilgtermiņa pētījumi dzīvniekiem, kuros novērtēts lenioliziba kancerogenitātes potenciāls.

Reproduktīvā un ontogēniskā toksicitāte

26 nedēļu pētījumā žurkām mazāks prostatas svars korelēja ar mazāku mikroskopiski novērotu sekrēciju. Šajā pētījumā un 10 nedēļu pētījumā jauniešu žurkam mazāks sēklinieku un sēklinieka piedēkļu svars un mazāks spermatozoīdu skaits bija saistīts ar mazāku germinālā epitēlija apjomu, apaļām spermātīdām un spermatozoīdu zudumu. Šī histoloģiskā atrade konstatēta attiecīgi ar devu 90 un ≥ 40 mg/kg/dienā (atbilst devai, kas 2,4 un 1,5 reizes pārsniedz maksimālo cilvēkiem ieteikto devu, balstoties uz AUC). Žurkām, kam lietota deva līdz 90 mg/kg/dienā (atbilst devai, kas 2,4 līdz 3,8 reizes pārsniedz maksimālo cilvēkiem ieteikto devu, balstoties uz AUC), ietekme uz mātīšu vai tēviņu auglību netika konstatēta.

Embriionālās un augļa attīstības pētījumos žurkām un trušiem tika novērota mikroftalmija un samazināts acu iedobumu izmērs (žurkām un trušiem), kā arī anoftalmija (tikai žurkām), ja tika lietotas lielākās devas (attiecīgi 120 un 100 mg/kg/dienā). Saņemot devu 30 mg/kg/dienā, ziņots par aglosiju trušiem. Embrija un augļa attīstības NOAEL bija 30 mg/kg/dienā žurkām un 10 mg/kg/dienā trušiem, kas atbilst devai, kas attiecīgi aptuveni 1,7 un 0,1 reizi pārsniedz maksimālo ieteikto devu cilvēkiem, balstoties uz AUC. Tāpēc, balstoties uz iesniegtajiem datiem, var secināt, ka leniolizibs ir teratogēns žurkām un trušiem un tam varētu būt klīniskā potenciāla risks.

Žurku prenatalās un postnatalās attīstības toksicitātes pētījumā mātītēm lietojot devu 90 mg/kg/dienā, nevēlamās blakusparādības pēcnācējiem izpaudās kā samazināta mazuļu izdzīvošana periodā pirms nošķiršanas un pastāvīgi mazāka mazuļu ķermeņa masa pēc nošķiršanas. Leniolizibs tika noteikts

visos laktācijas pētījuma paraugos, un tā koncentrācija palielinājās atkarībā no devas, ar zāļu devu 10-30 mg/kg/dienā to koncentrācija 2 līdz 3 reizes pārsniedza koncentrāciju mātes plazmā.

10 nedēļu ilgā pētījumā juvenilām žurkām, kas tika uzsākts ar 7 dienas veciem dzīvniekiem tika ziņots par paaugstinātu mirstību periodā pirms nošķiršanas, saņemot devu 90 mg/kg/dienā (pēc pirmās devas mērītais AUC līmenis 9,5 reizes pārsniedza AUC pēc maksimālās cilvēkiem ieteiktās devas).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Hipromeloze (E464)
Nātrija cietes glikolāts (A tips)
Magnija stearāts (E572)
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds (E551)

Tabletes apvalks

Hipromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīda monohidrāts (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Talks (E553b)
Polietilēnglikols (E1521)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna pudeles ar alumīnija hermētisku aizdari un bērniem neatveramu uzskrūvējamu polipropilēna vāciņu.

Katrā iepakojumā ir 1 pudele ar 60 tabletēm.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2034/001

9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS PRASĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

E. ĪPAŠAS PRASĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REGISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

| Apraksts | Izpildes termiņš |
|---|--|
| <p>Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS): lai papildus raksturotu lenioliziba ilgstošas lietošanas drošumu un efektivitāti, ārstējot aktivizētas fosfoinositīda 3-kināzes delta sindromu (APDS) pieaugušajiem un 12 gadus veciem vai vecākiem pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir 45 kg vai vairāk, RAĪ jāveic neintervences pētījums, pamatojoties uz pacientu reģistru, kurā apkopo gan drošuma, gan efektivitātes mērķa kritēriju datus.</p> | <p>Katru gadu (ar ikgadēju atkārtotu novērtējumu) Galīgais CSR pēc 10 gadu novērošanas perioda</p> |
| <p>Lai nodrošinātu pietiekamu lenioliziba drošuma un efektivitātes kontroli, ārstējot APDS pieaugušajiem un 12 gadus veciem un vecākiem pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir 45 kg vai vairāk, RAĪ katru gadu jāiesniedz pārskati par visu jauno informāciju attiecībā uz lenioliziba drošumu un efektivitāti.</p> | <p>Katru gadu (ar ikgadēju atkārtotu novērtējumu)</p> |

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Joenja 70 mg apvalkotās tabletes
leniolisib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur lenioliziba fosfātu, kas atbilst 70 mg lenioliziba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. **Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Norīt veselu. Nepārdaliet, nesasmalciniet un nekošļājiet tabletes.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2034/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Joenja 70 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELĪTES MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Joenja 70 mg apvalkotās tabletes
leniolisib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur lenioliziba fosfātu, kas atbilst 70 mg lenioliziba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2034/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Nav piemērojams.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Joenja 70 mg apvalkotās tabletes *leniolisib*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums vai Jūsu bērnam svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Joenja un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Joenja lietošanas
3. Kā lietot Joenja
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Joenja
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Joenja un kādam nolūkam tās/to lieto

Joenja satur aktīvo vielu leniolizību, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par imūnstimulējošiem līdzekļiem (zālēm, kas palielina imūnsistēmas spējas, organisma dabiskās aizsargspējas, lai cīnītos ar infekciju un slimību).

Joenja lieto, lai ārstētu aktivizētas fosfoinositīda 3-kināzes delta sindromu (APDS) pieaugušajiem un 12 gadus veciem un vecākiem pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir 45 kg vai vairāk. Cilvēkiem ar APDS imūnsistēma nedarbojas pienācīgi, un tādēļ viņu organisms nespēj cīnīties ar infekcijām.

Joenja sastāvā esošā aktīvā viela leniolizibs bloķē olbaltumvielas, kas pazīstamas kā fosfoinositīda 3-kināze delta (PI3Kδ) un piedalās imūnsistēmas regulācijā, aktivizēšanos. Cilvēkiem ar APDS ir pastiprināta PI3Kδ aktivitāte. Bloķējot pastiprināto PI3Kδ aktivitāti, leniolizibs palīdz normalizēt imūnsistēmu, tādējādi, iespējams, palēninot slimības progresēšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Joenja lietošanas

Nelietojiet Joenja šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret leniolizību vai kādu citu (6. punktā "Iepakojuma saturs un cita informācija" minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Joenja lietošanas laikā saslimstat, nekavējoties informējiet ārstu.

Pacientiem, kam ar APDS nesaistītu veselības problēmu ārstēšanai lietoti citi PI3Kδ inhibitori, ir konstatētas būtiskas un dažreiz letālas infekcijas, smagas ādas reakcijas (ādas izsitumi, nieze, lobīšanās), apgrūtināta elpošana, smaga caureja vai kolīts (zarnu iekaisums) un aknu problēmas. Par šiem būtiskajiem notikumiem Joenja klīniskajos pētījumos nav ziņots.

Bērni un pusaudži

Nelietot Joenja bērniem līdz 12 gadu vecumam vai bērniem ar ķermeņa masu līdz 45 kg, jo zāļu lietošana šajā vecuma grupā nav pētīta.

Citas zāles un Joenja

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šeit minētajām zālēm, jo tās nedrīkst lietot kopā ar Joenja:

Šeit minētās zāles var palielināt Joenja lietošanas blakusparādību risku, palielinot Joenja daudzumu asinīs:

- kobicistats, elvitegravīrs, indinavīrs, lopinavīrs, ritonavīrs, sakvinavīrs, tipranavīrs — lieto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai;
- kurkumīns – augu izcelsmes zāles iekaisuma ārstēšanai;
- ciklosporīns – lieto orgānu atgrūšanas ārstēšanai pēc transplantācijas;
- danoprevīrs, ombitasvīrs, paritaprevīrs — lieto C hepatīta (HCV) ārstēšanai;
- itrakonazols, ketokonazols, posakonazols, vorikonazols — lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- telitromicīns, troleandomicīns — lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai.

Šeit minētās zāles var pavājināt Joenja iedarbību, samazinot Joenja daudzumu asinīs:

- antacīdais līdzeklis (alumīnija, magnija un kalcija bāzes antacīdie līdzekļi, nātrija bikarbonāts) — palielināta kuņģa skābes daudzuma izraisītu grēmu vai gremošanas traucējumu ārstēšanai (skatīt 3. punktu “Kā lietot Joenja”);
- avasimībs — lieto, lai ārstētu holesterīna pangu veidošanos artērijās;
- bosentāns — lieto pulmonālās arteriālās hipertensijas (PAH) ārstēšanai;
- karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns — lieto epilepsijas ārstēšanai;
- efavirenz, etravirīns — lieto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai;
- mitotāns — zāles vēža ārstēšanai;
- modafinils — pārmērīgas miegainības dienas laikā (narkolepsijas) ārstēšanai;
- nafcilīns, rifabutīns, rifampicīns — bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- asinszāle (*Hypericum perforatum*) — augu izcelsmes zāles depresijas un miega traucējumu ārstēšanai.

Joenja var palielināt šeit minēto zāļu lietošanas blakusparādību risku, palielinot šo zāļu daudzumu asinīs:

- adefovīrs — lieto B hepatīta (HBV) ārstēšanai;
- baricitinībs — lieto reimatoīdā artrīta ārstēšanai;
- benzilpenicilīns (penicilīns G), cefaklors, ceftizoksīms, ciprofloksacīns — bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- bumetanīds, furosemīds — lieto sāls (nātrija) un ūdens izvadīšanai no organisma;
- famotidīns — lieto, lai novērstu un ārstētu grēmas un gremošanas traucējumus pārmērīga kuņģa skābuma dēļ;
- irinotekāns — resnās zarnas un taisnās zarnas vēža ārstēšanai;
- letermovīrs — citomegalovīrusa (CMV) infekcijas novēršanai;
- metotreksāts — vēža terapija;

- oseltamivīra karboksilāts — lieto gripas vīrusa infekcijas ārstēšanai;
- rosuvastatīns, pitavastatīns — holesterīna līmeņa samazināšanai.
- tenofovīrs — lieto HBV un HIV ārstēšanai.

Ja neesat pārliecināts(-a), vai minētais attiecas uz Jums, konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pirms ārstēšanas ar Joenja uzsākšanas ārsts Jums veiks izmeklējumu, lai noskaidrotu, vai esat grūtniece.

Grūtniecība

Joenja nav ieteicams lietot grūtniecības laikā. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka šīs zāles var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam mazulim. Nav informācijas par šo zāļu drošumu grūtniecēm.

Joenja nav ieteicams lietot sievietēm, kam iespējama grūtniecība un kas ārstēšanas laikā un vēl vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās Joenja devas lietošanas nelieto ļoti augstas efektivitātes kontracepcijas līdzekļus. Jautājiet ārstam par piemērotām kontracepcijas metodēm.

Nekavējoties ziņojiet ārstam, ja ārstēšanas ar Joenja laikā Jums šķiet, ka Jūs varētu būt stāvoklī.

Barošana ar krūti

Joenja lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti. Pirms zāļu lietošanas pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt. Tas jādara, jo nav zināms, vai Joenja var nokļūt krūts pienā un vai tas var ietekmēt Jūsu bērnu.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par lenioliziba ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem. Pētījumi ar dzīvniekiem norāda, ka Joenja, iespējams, ietekmē vīriešu auglību. Pirms zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Joenja satur laktozes monohidrātu

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir noteiktu cukuru nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas sazinieties ar ārstu.

Joenja satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot Joenja

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Ieteicamā deva ir

Viena 70 mg tablete divas reizes dienā ar aptuveni 12 stundu intervālu pieaugušajiem un 12 gadus veciem vai vecākiem pusaudžiem, kuru ķermeņa masa pārsniedz 45 kilogramus.

Ja 1 stundas laikā pēc tabletes lietošanas rodas vemšana, nekavējoties lietojiet vēl vienu tableti. Ja vemšana rodas vairāk nekā 1 stundu pēc tabletes lietošanas, nogaidiet un nākamo devu lietojiet paredzētajā laikā.

Joenja paredzēta iekšķīgai lietošanai. Šīs zāles var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Tabletes jānorij veselas. Nepārdaliet, nesasmalciniet un nekošļājiet tabletes.

Antacīdie līdzekļi jālieto 2 stundas pirms vai 2 stundas pēc Joenja lietošanas. Joenja var mijiedarboties ar citām zālēm (skatīt 2. punktu "Citas zāles un Joenja").

Ja esat lietojis Joenja vairāk nekā noteikts

Tādā gadījumā nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko neatliekamās palīdzības nodaļu, lai saņemtu padomu. Turiet pudelīti un šo instrukciju savā tuvumā, lai vienkāršāk pastāstītu, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Joenja

Ja aizmirsies lietot Joenja ierastajā laikā, lietojiet tableti, tiklīdz atceraties. Nelietojiet tableti, ja kopš paredzētā lietošanas laika pagājušas vairāk nekā 6 stundas. Pagaidiet un nākamo devu lietojiet paredzētajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Joenja

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja Jūsu ārsts to nav norādījis.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādības var rasties ar tālāk norādīto biežumu.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Galvassāpes
- Vemšana
- Matu izkrišana
- Ķermeņa masas palielināšanās
- Neitrofilo leukocītu — tie ir balto asins šūnu paveids — daudzuma samazināšanās

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Dispepsija (gremošanas traucējumi)
- Izsitumi
- Atopiskais dermatīts (niezoša, sarkana un sausa āda cilvēkiem, kam ir nosliece uz alerģijām)
- Nogurums

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- Alerģiska reakcija (paaugstināta jutība), tai skaitā nieze, ādas apsārtums, nātrene, izsitumi, apgrūtināta elpošana vai rīšana

Papildu blakusparādības pusaudžiem

Joenja klīniskajos pētījumos blakusparādības pusaudžu vecuma un pieaugušiem pacientiem bija līdzīgas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Joenja

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Joenja satur

- Aktīvā viela ir leniolizibs. Katra apvalkotā tablete satur lenioliziba fosfātu, kas atbilst 70 mg lenioliziba.
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze (E460), hipromeloze (E464), nātrija cietes glikolāts (A tips), magnija stearāts (E572), bezūdens koloidālais silīcija dioksīds (E551), titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīda monohidrāts (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), talks (E553b), polietilēnglikols (E1521) (skatīt 2. punktu "Joenja satur laktozi un nātriju").

Joenja ārējais izskats un iepakojums

Joenja 70 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, ovālas formas, no abām pusēm izliktas apvalkotās tabletes ar slīpām malām, ar iespaidumu "70" vienā pusē un "LNB" otrā pusē.

Katrā iepakojumā ir 1 pudele ar 60 tabletēm.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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
Niederlande
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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

IV PIELIKUMS

EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS SECINĀJUMI PAR REĢISTRĀCIJU IZŅĒMUMA KĀRTĀ

Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:

- **reģistrāciju izņēmuma kārtā**

Izskatot pieteikumu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, lai ieteiktu reģistrāciju izņēmuma kārtā, kā sīkāk izskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.