

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Joenja 70 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat leniolisibfosfaat overeenkomend met 70 mg leniolisib.

### Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 241,16 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele, ovale, biconvexe, filmomhulde tablet met afgeschuinde rand, met inscriptie "70" op de ene zijde en "LNB" op de andere zijde, ongeveer 16 mm lang, 6,3 mm breed en 6,0 mm dik.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Joenja is geïndiceerd voor de behandeling van geactiveerd fosfoinositide 3-kinase delta syndroom (APDS) bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder en met een gewicht van 45 kg of meer.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden ingesteld door een arts die ervaring heeft met de aanpak van primaire immuundeficiënties.

#### Dosering

De aanbevolen dosering is tweemaal daags 70 mg leniolisib met een tussenpoos van ongeveer 12 uur. Joenja is geïndiceerd bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder en met een gewicht van 45 kg of meer.

De behandeling dient te worden voortgezet zolang wordt waargenomen dat de patiënt er baat bij heeft of totdat er onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

#### *Gemiste dosis*

Als de vergeten dosis langer dan 6 uur geleden ingenomen had moeten worden, moet de vergeten dosis worden overgeslagen en moet de patiënt verdergaan met de volgende geplande dosis.

Als braken optreedt binnen 1 uur na inname van leniolisib, moet de patiënt zo snel mogelijk nog een leniolisib-tablet innemen. Als braken optreedt meer dan 1 uur na inname van leniolisib, mag de patiënt geen extra dosis innemen.

## Speciale populaties

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van leniolisib bij kinderen jonger dan 12 jaar of met een gewicht van minder dan 45 kg zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### *Ouderen*

Er zijn geen gegevens over patiënten van 65 jaar en ouder. Voor oudere patiënten worden geen doseringswijzigingen aanbevolen.

### *Nierfunctiestoornis*

Leniolisib is niet onderzocht bij patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring (CrCL) 15 tot 89 ml/min). Voor patiënten met een nierfunctiestoornis worden geen doseringswijzigingen aanbevolen.

### *Leverfunctiestoornis*

Leniolisib is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Het gebruik van leniolisib bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B of C) wordt niet aanbevolen.

## Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Joenja kan met of zonder maaltijd worden ingenomen. De tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt. De tabletten niet breken, fijnmalen of kauwen.

### *Maagzuurremmende middelen*

Bij patiënten die langdurig lokaal werkende maagzuurremmers gebruiken, moet de maagzuurremmer 2 uur vóór of 2 uur na toediening van leniolisib worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Immuungerelateerde bijwerkingen

Ernstige, soms fatale, immuungerelateerde bijwerkingen zoals ernstige infecties, ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), pneumonitis, ernstige diarree/colitis en hepatotoxiciteit zijn opgetreden bij patiënten die andere fosfoïnositide 3-kinase delta (PI3K $\delta$ )-remmers kregen voor de behandeling van hematologische of solide kankers. Deze ernstige voorvallen zijn niet in verband gebracht met het gebruik van Joenja bij APDS-patiënten. Joenja is niet goedgekeurd voor de behandeling van hematologische of solide kankers.

### Combinatie met CYP3A4-remmers

Gelijktijdige behandeling met een sterke cytochroom P450 (CYP)3A4-remmer verhoogde de blootstelling aan leniolisib. Gelijktijdig gebruik van leniolisib met sterke CYP3A4-remmers moet worden vermeden (zie rubriek 4.5). Indien het gebruik van sterke CYP3A4-remmers noodzakelijk is, wordt aanbevolen om het gebruik van Joenja 2 dagen voorafgaand aan de toediening van de CYP3A4-remmer te staken. 7 dagen na het staken van het gebruik van de CYP3A4-remmer mag opnieuw worden begonnen met Joenja.

### Combinatie met CYP3A4-inductoren

Gelijktijdig gebruik kan leiden tot een verminderde blootstelling aan leniolisib en dus een verminderde werkzaamheid van leniolisib. Daarom moet gelijktijdig gebruik van leniolisib met sterke en matige CYP3A4-inductoren worden vermeden (zie rubriek 4.5).

### Combinatie met BCRP-remmers

Gelijktijdig gebruik kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan leniolisib, wat kan leiden tot een verhoogd risico op bijwerkingen. Daarom moet gelijktijdig gebruik van leniolisib met sterke remmers van het transporteiwit BCRP (borstkankerresistentieproteïne) worden vermeden (zie rubriek 4.5).

### Combinatie met substraten van organisch anion-transporteiwit (OAT)P1B1, OATP1B3 en borstkankerresistentieproteïne (BCRP)

Bij gelijktijdige toediening verdubbelde leniolisib de systemische blootstelling aan rosuvastatine. Gelijktijdig gebruik van leniolisib met geneesmiddelen die substraten van deze transporteiwitten zijn, moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

### Combinatie met OAT3-substraten

Bij OAT3-substraten met een smalle therapeutische index (bijv. methotrexaat) dienen patiënten te worden gecontroleerd op bijwerkingen. Overweeg daarnaast dosisaanpassingen als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden (zie rubriek 4.5).

### Substraten van UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1

*In vitro* is leniolisib een remmer van UGT1A1, en hoewel een relevante klinische interactie niet verwacht wordt, moet gelijktijdige toediening van leniolisib met een substraat van UGT1A1 worden vermeden (zie rubriek 4.5).

### Maagzuurremmende middelen

Patiënten die langdurig maagzuurremmers gebruiken, moeten de maagzuurremmer 2 uur vóór of 2 uur na de toediening van Joenja innemen (zie rubriek 4.5).

### Reproductietoxiciteit

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens het gebruik van Joenja en gedurende 1 week na de laatste dosis (zie rubriek 4.6). Joenja wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken. Controleer de zwangerschapsstatus bij vrouwen die zwanger kunnen worden alvorens de behandeling met Joenja te starten.

### Hulpstoffen met bekend effect

#### *Lactosegehalte*

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### *Natriumgehalte*

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

### Geneesmiddelen die de farmacokinetiek van leniolisib beïnvloeden

#### *CYP3A4-remmers*

Leniolisib wordt voornamelijk geklaard door oxidatief metabolisme (voornamelijk hydroxylering en de-alkylering) door CYP-iso-enzymen (hoofdzakelijk CYP3A4, 95,4%). In een onderzoek met gezonde volwassenen resulteerde gelijktijdige toediening van leniolisib en itraconazol, een sterke CYP3A4-remmer, in een verdubbeling van de blootstelling aan leniolisib. Gelijktijdig gebruik van leniolisib met sterke CYP3A4-remmers (bijv. cobicistat, danoprevir, elvitegravir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, ombitasvir, paritaprevir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telitromycine, tipranavir, troleandomycine, voriconazol) moet worden vermeden (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### *CYP3A4-inductoren*

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd met leniolisib en sterke en matige CYP3A4-inductoren. Gelijktijdig gebruik kan leiden tot een verminderde blootstelling aan leniolisib en dus een verminderde werkzaamheid van leniolisib. Daarom moet gelijktijdig gebruik van leniolisib met sterke en matige CYP3A4-inductoren (bijv. avasimibe, carbamazepine, mitotaan, fenobarbital, fenytoïne, rifabutine, rifampicine, sint-janskruid, bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcilline) worden vermeden (zie rubriek 4.4).

#### *BCRP-remmers*

Leniolisib is een substraat van BCRP-transporteiwitten. Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd met leniolisib en sterke BCRP-remmers. Gelijktijdig gebruik kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan leniolisib, wat kan leiden tot een verhoogd risico op bijwerkingen. Daarom moet gelijktijdig gebruik van leniolisib met sterke BCRP-remmers (bijv. curcumine, ciclosporine) worden vermeden (zie rubriek 4.4).

#### *Maagzuurremmende middelen*

Leniolisib vertoont een pH-afhankelijke oplosbaarheid, met een lagere oplosbaarheid bij hogere pH-waarden. Lokaal werkende maagzuurremmers (bijv. op magnesium, aluminium en calcium gebaseerde maagzuurremmers, natriumbicarbonaat) moeten 2 uur vóór of 2 uur na de toediening van leniolisib worden ingenomen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

### Geneesmiddelen waarvan de blootstelling verandert door leniolisib

#### *Substraten van OATP1B1, OATP1B3 en BCRP*

Bij gelijktijdige toediening verdubbelde leniolisib de blootstelling aan rosuvastatine. Vermijd gelijktijdig gebruik van leniolisib met geneesmiddelen die substraten van OATP1B1, OATP1B3 en BCRP (bijv. rosuvastatine, pitavastatine, letermovir) zijn.

#### *OAT3-substraten*

Leniolisib is een OAT3-remmer en kan de systemische blootstelling aan OAT3-substraten verhogen (bijv. adefovir, baricitinib, bumetanide, cefaclor, ceftizoxime, ciprofloxacine, famotidine, furosemide, methotrexaat, oseltamivircarboxylaate, benzympenicilline [penicilline G], tenofovir). Bij gelijktijdige toediening verhoogde leniolisib de blootstelling aan furosemide met een factor 1,4. Vermijd gelijktijdig gebruik van leniolisib met geneesmiddelen die OAT3-substraten met een smalle therapeutische index zijn (bijv. methotrexaat).

#### *Substraten van UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1*

*In vitro* is leniolisib een remmer van UGT1A1, en hoewel een relevante klinische interactie niet verwacht wordt, moet gelijktijdige toediening van leniolisib met een substraat van UGT1A1 (bijv. irinotecan) worden vermeden.

### *Hormonale anticonceptiemiddelen*

Toediening van leniolisib met een eenmalige dosis van een oraal anticonceptivum dat ethinylestradiol en levonorgestrel bevat, verhoogde de blootstelling aan ethinylestradiol met ongeveer 30% zonder effect op de blootstelling aan levonorgestrel. Het is onwaarschijnlijk dat de verhoogde blootstelling aan ethinylestradiol de werkzaamheid van een gecombineerd oraal anticonceptiemiddel bestaande uit ethinylestradiol en levonorgestrel zal verminderen.

### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling met Joenja en gedurende 1 week na de laatste dosis. Leniolisib kan gezien bevindingen uit dieronderzoek schadelijk zijn voor de foetus (zie rubriek 5.3). Controleer de zwangerschapsstatus bij vrouwen die zwanger kunnen worden alvorens de behandeling met Joenja te starten.

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van leniolisib bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Joenja wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of leniolisib en zijn metaboliëten in moedermelk worden uitgescheiden. Beschikbare farmacokinetische/toxicologische gegevens bij dieren hebben uitscheiding van leniolisib in melk aangetoond (zie rubriek 5.3). Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten. Het geven van borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling met Joenja.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van leniolisib op de vruchtbaarheid bij mensen. Dierstudies hebben effecten op de mannelijke voortplantingsorganen aangetoond (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Leniolisib heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling met leniolisib waren hoofdpijn (32%), braken (16%), gewichtstoename (13%) en alopecia (11%). Gebaseerd op laboratoriumgegevens uit de klinische onderzoeken had 33% van de patiënten een verlaagd aantal neutrofielen.

## Tabel met bijwerkingen

De veiligheid van leniolisib werd geëvalueerd bij 38 jongeren en volwassen patiënten met APDS die deelnamen aan het placebogecontroleerde deel van Onderzoek 2201 en een open-label veiligheidsonderzoek. 37 van de 38 patiënten kregen gedurende ten minste 60 weken tweemaal daags 70 mg leniolisib oraal toegediend, en 84% werd gedurende 108 weken of langer blootgesteld. De mediane duur van de behandeling met leniolisib was ongeveer 4 jaar, en 10 patiënten werden meer dan 5 jaar blootgesteld aan leniolisib.

De volgende lijst van bijwerkingen is gebaseerd op ervaring in klinische onderzoeken en uit de periode na het in de handel brengen. In Tabel 1 worden bijwerkingen vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende frequentie.

**Tabel 1 Bijwerkingen**

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid*	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak
Maag-darmstelselaandoeningen	Braken	Zeer vaak
	Dyspepsie	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia	Zeer vaak
	Atopische dermatitis**	Vaak
	Rash	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Vaak
Onderzoeken	Gewicht verhoogd	Zeer vaak
	Neutrofielentelling verlaagd	Zeer vaak

\*Overgevoeligheid: waaronder jeuk, roodheid van de huid, galbulten, huiduitslag, moeite met ademen of slikken (op basis van ervaringen na het in de handel brengen van Joenja)

\*\*Atopische dermatitis: waaronder atopische dermatitis en eczeem

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### *Neutrofielentelling verlaagd*

Zeven (33%) patiënten die leniolisib kregen, ontwikkelden een tijdelijk absoluut aantal neutrofielen (ANC) tussen 500 en 1500 cellen/ $\mu$ l. Geen enkele patiënt ontwikkelde een ANC  $< 500$  cellen/ $\mu$ l en er waren geen meldingen van infectie geassocieerd met neutropenie. Er werd één geval gemeld van verlaagde neutrofielentelling van graad 3 dat als gerelateerd aan leniolisib werd beschouwd.

### *Overgevoeligheid*

Tijdens het gebruik van Joenja na het in de handel brengen zijn overgevoeligheidsreacties vastgesteld.

## Pediatrie patiënten

In de klinische onderzoeken werden 13 patiënten van 12 tot en met 17 jaar met leniolisib behandeld. De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen waren vergelijkbaar met die bij volwassenen.

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Bij overdosering moet de patiënt gecontroleerd worden op tekenen van toxiciteit (zie rubriek 4.8). De behandeling van een overdosering met leniolisib bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder het controleren van de vitale functies en het observeren van de klinische status van de patiënt.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulantia, overige immunostimulantia, ATC-code: L03AX22

#### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Leniolisib remt selectief PI3K $\delta$  door de actieve bindingsplaats van PI3K $\delta$  te blokkeren. Gain-of-function-varianten in het gen dat codeert voor de p110 $\delta$  katalytische subeenheid (resultierend in APDS1) of loss-of-function-varianten in de p85 $\alpha$ -regulerende subeenheid (resultierend in APDS2) leiden beide tot hyperactieve signalering van PI3K $\delta$ , wat resulteert in een verhoogde productie van fosfatidylinositol-3-4-5-trisfosfaat en downstream gefosforyleerde proteïnekinase B (pAkt). Door PI3K $\delta$  te remmen en zo de productie van PIP3 te verlagen, wordt de hyperactiviteit van het downstream Akt/mTOR-pad (mammalian target of rapamycin) verminderd, waarna de tekorten en ontregeling van B- en T-celpopulaties normaliseren.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van leniolisib werd onderzocht in Onderzoek 2201, een 12 weken durend gerandomiseerd, geblindeerd, placebogecontroleerd fase 2/3-onderzoek bij 31 patiënten met een bevestigde APDS-geassocieerde pathogene variant in ofwel *PIK3CD* of *PIK3R1*. Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd om ofwel 70 mg leniolisib of placebo tweemaal daags te krijgen. De demografische gegevens van de patiënten bij baseline worden weergegeven in tabel 2.

**Tabel 2 Demografische gegevens en ziektekenmerken bij baseline (Onderzoek 2201)**

Demografische gegevens en ziektekenmerken	Leniolisib 70 mg (N = 21)	Placebo (N = 10)
<b>Demografische gegevens</b>		
<b>Leeftijd<sup>1</sup> (jaar) gemiddeld (SD)</b>	22,2 (10,00)	26,7 (13,43)
<b>Leeftijdscategorieën</b>		
< 18, n (%) (min, max)	8 (38) (12, 17)	4 (40) (15, 17)
≥ 18, n (%) (min, max)	13 (62) (18, 54)	6 (60) (18, 48)
<b>Geslacht, n (%)</b>		
Man	11 (52)	4 (40)
Vrouw	10 (48)	6 (60)
<b>Ras, n (%)</b>		
Aziatisch	1 (5)	1 (10)
Zwart	1 (5)	1 (10)
Blank	18 (86)	7 (70)
Overig	1 (5)	1 (10)
<b>Etniciteit, n (%)</b>		
Spaans of Latijns-Amerikaans	0	1 (10)
Niet Spaans of Latijns-Amerikaans	14 (67)	7 (70)
Niet gemeld	7 (33)	2 (20)
<b>Ziektekenmerken</b>		
<b>APDS 1 (PIK3CD-variant), n (%)</b>	16 (76)	9 (90)
<b>APDS 2 (PIK3RI-variant), n (%)</b>	5 (24)	1 (10)
<b>Gelijktijdig gebruik van glucocorticoiden, n (%)</b>	12 (57)	6 (60)
<b>Gelijktijdig gebruik van immunoglobuline G (IgG), n (%)</b>	14 (67)	7 (70)
<b>Eerder gebruik van rapamycine/sirolimus, n (%)</b>	4 (19)	3 (30)

SD – standaarddeviatie

<sup>1</sup>Leeftijd patiënt vanaf onderzoeksdag -4 tot eerste dosering

Patiënten hadden nodale en/of extranodale lymfoproliferatie, bepaald aan de hand van nodale indexlaesies geselecteerd met de Cheson-methodologie op CT of MRI en klinische bevindingen en manifestaties die compatibel zijn met APDS (bijv. voorgeschiedenis van herhaalde oto-sino-pulmonaire infecties, orgaandisfunctie). mTOR-remmers en PI3K $\delta$ -remmers (selectief of niet-selectief) waren verboden in de 6 weken voorafgaand aan baseline en gedurende het hele onderzoek. Daarnaast werden patiënten die in de 6 maanden voorafgaand aan baseline behandeld waren met eerdere of gelijktijdige B-cel-depleterende middelen (bijv. rituximab) uitgesloten van het onderzoek, tenzij de absolute B-lymfocyten in het bloed normaal waren. B-cel-depleterende middelen waren verboden tijdens het onderzoek.

De twee primaire eindpunten voor werkzaamheid waren verbetering in lymfoproliferatie, bepaald op basis van de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde voor lymfadenopathie, gemeten aan de hand van de log<sub>10</sub>-getransformeerde som van het product van de loodrechte diameters (SPD) van indexlaesies, en de normalisatie van het immunofenotype, bepaald op basis van het percentage naïeve B-cellen op het totale aantal B-cellen. Tabel 3 toont de resultaten voor de beide primaire eindpunten.

**Tabel 3 Primaire analyse van verandering t.o.v. baseline in Week 12 (Dag 85)**

	<b>Leniolisib (N = 21)</b>	<b>Placebo (N = 10)</b>
<b>Log10-getransformeerde SPD van indexlaesies (exclusief patiënten met 0 laesies bij baseline)<sup>a</sup></b>		
n <sup>b</sup>	18	8
Baseline gemiddelde (SD)	3,03 (0,42)	3,05 (0,39)
Verandering t.o.v. baseline, LS-gemiddelde (SE)	-0,30 (0,04)	-0,06 (0,06)
Vershil t.o.v. placebo (95% BI)		-0,24 (-0,37, -0,11)
p-waarde		0,0012
<b>Percentage naïeve B-cellen op totaal aantal B-cellen (patiënten met &lt; 48% naïeve B-cellen bij baseline)<sup>c</sup></b>		
n <sup>d</sup>	8	5
Baseline <sup>e</sup> gemiddelde (SD)	27,16 (13,16)	30,51 (7,97)
Verandering t.o.v. baseline, LS-gemiddelde (SE)	34,76 (3,08)	-5,37 (3,95)
Vershil t.o.v. placebo (95% BI)		40,13 (28,51, 51,75)
p-waarde		< 0,0001

BI = betrouwbaarheidsinterval; SD = standaarddeviatie; SE = standaardfout; SPD = som van het product van de loodrechte diameters; t.o.v. = ten opzichte van; LS-gemiddelde = 'least squares'-gemiddelde

Opmerking: De verandering in LS-gemiddelde t.o.v. baseline, het verschil in verandering in LS-gemiddelde t.o.v. baseline tussen leniolisib en placebo en de p-waarde werden verkregen uit een model voor covariantie-analyse met behandeling als vast effect en log10-getransformeerde baseline SPD als covariaat. Het gebruik van zowel glucocorticoiden als IV Ig bij baseline werd opgenomen als categorische (ja/nee) covariaten.

<sup>a</sup> Verandering in de grootte van indexlaesies werd gemeten aan de hand van de log10-getransformeerde SPD van de grootste lymfeklieren (maximaal 6) die op basis van de Cheson-criteria op CT/MRI waren geïdentificeerd.

<sup>b</sup> In de analyse werden uitgesloten: 2 patiënten uit elke behandelgroep vanwege protocolafwijkingen, en 1 patiënt die leniolisib kreeg en bij wie de bij baseline vastgestelde indexlaesie volledig was verdwenen.

<sup>c</sup> Alleen patiënten met een verlaagd percentage naïeve B-cellen bij baseline (gedefinieerd als minder dan 48%, de laagste waarde voor alle leeftijden in de literatuur) werden opgenomen in de analyse.

<sup>d</sup> In de analyse werden uitgesloten: 2 patiënten uit elke behandelgroep vanwege protocolafwijkingen, 5 patiënten die leniolisib kregen en 3 patiënten die placebo kregen met meer dan of gelijk aan 48% naïeve B-cellen bij baseline, 5 patiënten die leniolisib kregen zonder meting op Dag 85, en 1 patiënt die leniolisib kreeg zonder meting bij baseline.

<sup>e</sup> Baseline is gedefinieerd als het rekenkundig gemiddelde van de baseline- en Dag 1-waarden als beide beschikbaar waren. Als een van beide waarden ontbrak, werd de bestaande waarde gebruikt.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met leniolisib in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met APDS (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

### Uitzonderlijke voorwaarden

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SmPC zal zo nodig aangepast worden.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetiek van leniolisib is onderzocht bij gezonde proefpersonen en volwassen en jongeren patiënten met APDS. Steady-state geneesmiddelconcentraties worden naar verwachting bereikt na ongeveer 2 tot 3 dagen behandeling met leniolisib. De farmacokinetiek van leniolisib is vergelijkbaar bij gezonde deelnemers en APDS-patiënten.

## Absorptie

In een placebogecontroleerd, oplopend onderzoek met enkelvoudige en meervoudige doses bij gezonde deelnemers werd leniolisib snel geabsorbeerd in nuchtere toestand, met een mediane tijd tot maximale plasmaconcentratie ( $t_{max}$ ) van ongeveer 1 uur na de dosis.  $T_{max}$  bleek onafhankelijk van de dosis en veranderde niet na meerdere orale doses.

### *Effect van voedsel*

Gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 70 mg leniolisib met een vetrijke maaltijd vertraagde de absorptiesnelheid ( $T_{max}$ ) met 3 uur (0,64 uur [nuchter] tot 3,51 uur [met voedsel]) en verlaagde de  $C_{max}$  gemiddeld met 41%, maar niet de absorptieomvang (oppervlakte onder de curve [AUC]). Het effect van voedsel op de absorptie van leniolisib is naar verwachting niet klinisch relevant (zie rubriek 4.2).

## Distributie

Het systemische verval van de plasmaconcentratie van leniolisib in de loop van de tijd is bi-exponentieel, wat duidt op een vertraagde distributie naar perifere weefsels. De schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) is ongeveer 10 uur (schatting op basis van klaring van het geneesmiddel in steady-state). Het mediane orale distributievolume tijdens de terminale fase varieerde van 33 l tot 57 l, wat aangeeft dat leniolisib een matig tot laag distributievolume heeft. Bij mensen is de *in vitro* bloed/plasma-ratio 0,643.

## Biotransformatie

Leniolisib werd voor 60% gemetaboliseerd door de lever, waarbij CYP3A4 als meest overheersende enzym (95,4%) betrokken was bij het primaire oxidatieve metabolisme van leniolisib, met geringe bijdrage van andere enzymen (3,5% CYP3A5, 0,7% CYP1A2 en 0,4% CYP2D6). De sterke activiteit van recombinant CYP1A1 suggereert een mogelijke betrokkenheid van dit enzym bij de biotransformatie van leniolisib in extrahepatische weefsels. Intestinale secretie door BCRP en extrahepatisch CYP1A1 kunnen niet worden uitgesloten als excretieroutes.

## Eliminatie

De massabalans van een orale dosis van 70 mg  $^{14}C$ -leniolisib was 92,5% (standaarddeviatie: 2,3%) 168 uur na dosering (ochtend van Dag 8).

$^{14}C$ -leniolisib werd voornamelijk uitgescheiden via feces (67,0%), terwijl de uitscheiding via urine ongeveer 25,5% was. Ongeveer 70% van de  $^{14}C$ -leniolisib werd binnen 48 uur teruggevonden. Tijdens dosering tweemaal daags met een tussenpoos van ongeveer 12 uur accumuleert leniolisib ongeveer met een factor 1,4 bij het bereiken van de steady-state (bereik van 1,0 tot 2,2), wat overeenkomt met een effectieve halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van ongeveer 7 uur.

## Lineariteit/non-lineariteit

Analyse van de dosisproportionaliteit van de systemische blootstelling aan het geneesmiddel (AUC en maximale plasmaconcentratie [ $C_{max}$ ]) geeft aan dat de farmacokinetiek van leniolisib lineair is met betrekking tot zowel de dosis (tweemaal daags een dosis van 20 tot 140 mg en een enkelvoudige dosis van 10 tot 400 mg/dag) als de tijd.

## Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

*Ex vivo* farmacodynamica van leniolisib (proportie pAkt-positieve B-cellen) werd intra-individueel beoordeeld bij 10, 30 en 70 mg tweemaal daags gedurende 4 weken op elk dosisniveau bij patiënten met APDS. Binnen het onderzochte dosisbereik werden hogere plasmaconcentraties van leniolisib over het algemeen geassocieerd met een hogere reductie van pAkt-positieve B-cellen. Hogere doses werden geassocieerd met een iets hogere piekreductie en een meer aanhoudende reductie. Behandeling

met tweemaal daags 70 mg leniolisib in steady-state leidt naar schatting tot 80% tijdsgemiddelde reductie van pAkt-positieve B-cellen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Toxiciteit bij herhaalde dosering

De effecten die werden waargenomen in de toxiciteitsstudies bij herhaalde dosering hadden voornamelijk betrekking op het hemolymfopoëtische systeem in verband met de immunomodulerende eigenschappen van leniolisib en het maagdarmkanaal bij muizen, ratten en apen. Leniolisib veroorzaakte depletie/verminderde activiteit in lymfoïde weefsels en remde de T-cel-afhankelijke antilichaamrespons (TDAR) bij ratten. Als gevolg van immunosuppressie werd een toename van opportunistische huidinfecties (bij ratten) en gastro-intestinale toxiciteit (d.w.z. ontstekingen/infecties bij muizen en apen) waargenomen, wat leidde tot ernstige diarree en emesis (alleen bij apen). Bij de NOAEL's van ratten en apen in de chronische toxiciteitsstudies was de gecombineerde mannelijke/vrouwelijke plasmablootstelling ( $AUC_{0-24h,u}$ ) vergelijkbaar met de blootstelling van de mens bij de therapeutische dosis.

#### Genotoxiciteit en carcinogeniteit

Leniolisib vertoonde in de genotoxiciteitsstudies geen mutageen, clastogeen of aneugeen potentieel. In onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosis zijn geen tekenen van carcinogeen potentieel (bijv. hyperplasie/neoplasie) gevonden. Er zijn geen langetermijnstudies met dieren uitgevoerd om het carcinogeen potentieel van leniolisib te evalueren.

#### Toxiciteit voor reproductie en ontwikkeling

In de 26 weken durende studie met ratten correleerden lagere prostaatgewichten met een microscopisch waargenomen verminderde secretie. In deze studie en in de 10 weken durende studie met jonge ratten werden een lager gewicht van testes en epididymides en een lager aantal zaadcellen in verband gebracht met een afname van het kiemepitheel en ronde spermatiden en verlies van spermatocyten. Deze histologische bevindingen traden op bij respectievelijk 90 en  $\geq 40$  mg/kg/dag (wat 2,4 en 1,5 keer de maximale aanbevolen dosis voor mensen is op basis van de AUC). Er werden geen effecten op de vruchtbaarheid of reproductieve prestaties van mannetjes of vrouwtjes waargenomen bij ratten tot 90 mg/kg/dag (wat 2,4 tot 3,8 keer de maximale bij de mens aanbevolen dosis is op basis van AUC).

Embryonale en foetale ontwikkelingsonderzoeken bij ratten en konijnen toonden bij de hoogste doseringen (respectievelijk 120 en 100 mg/kg/dag) microftalmie aan, evenals verkleinde orbitae (ratten en konijnen) en anoftalmie (alleen ratten). Bij konijnen werd ook aglossie gemeld vanaf 30 mg/kg/dag. De NOAEL's voor de embryofoetale ontwikkeling waren 30 mg/kg/dag bij ratten en 10 mg/kg/dag bij konijnen, wat respectievelijk ongeveer 1,7 en 0,1 keer de maximaal aanbevolen dosis voor de mens is, gebaseerd op AUC. Daarom kan op basis van de ingediende gegevens worden geconcludeerd dat leniolisib teratogeen is bij ratten en konijnen en een klinisch potentieel risico zou kunnen vormen.

In de studie naar pre- en postnatale ontwikkelingstoxiciteit bij ratten werden bij maternale doses van 90 mg/kg/dag vóór het spenen ongewenste reacties bij de nakomelingen waargenomen, die zich manifesteerden als verminderde overleving van jongen en een lager gewicht van de jongen dat aanhield na het spenen. Leniolisib werd gedetecteerd in alle monsters van de lactatiestudie, waarbij de leniolisib-concentraties dosisafhankelijk toenamen, wat resulteerde in een concentratie die 2 tot 3 keer hoger was dan de maternale plasmaconcentratie bij 10 tot 30 mg/kg/dag.

In de 10 weken durende studie met jonge ratten, die werd gestart toen de dieren 7 dagen oud waren, werd een toename van de mortaliteit gerapporteerd tijdens de periode vóór het spenen bij 90 mg/kg/dag (de AUC-niveaus gemeten na de eerste dosis waren 9,5 keer hoger dan die bij de maximaal aanbevolen dosis voor mensen).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Hypromellose (E464)  
Natriumzetmeelglycolaat (type A)  
Magnesiumstearaat (E572)  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)

#### Filmomhulling

Hypromellose (E464)  
Titaniumdioxide (E171)  
IJzeroxidemonohydraat geel (E172)  
IJzeroxide rood (E172)  
Talk (E553b)  
Polyethyleenglycol (E1521)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Flessen van hogedichtheidpolyethyleen met aluminium sluitzegel en kindveilige polypropyleen schroefdop.

Elke verpakking bevat 1 potje met 60 tabletten.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/26/2034/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning:

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2)

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

## **E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

<b>Beschrijving</b>	<b>Uiterste datum</b>
<p>Niet-interventioneel veiligheidsonderzoek na toelating (PASS):</p> <p>Voor verdere karakterisering van de langetermijnveiligheid en -werkzaamheid van leniolisib bij de behandeling van geactiveerd fosfoinositide 3-kinase delta syndroom (APDS) bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder die 45 kg of meer wegen, moet de vergunninghouder op basis van een register een niet-interventioneel onderzoek uitvoeren bij patiënten en de resultaten ervan indienen, waarbij eindpunten voor zowel veiligheid als werkzaamheid worden verzameld.</p>	<p>Jaarlijks (met jaarlijkse herbeoordeling) Definitief CSR na 10 jaar follow-up</p>
<p>Voor een adequate bewaking van de veiligheid en werkzaamheid van leniolisib bij de behandeling van APDS bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder die 45 kg of meer wegen, moet de vergunninghouder jaarlijks updates verstrekken over alle nieuwe informatie over de veiligheid en werkzaamheid van leniolisib.</p>	<p>Jaarlijks (met jaarlijkse herbeoordeling)</p>

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENSTE DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Joenja 70 mg filmomhulde tabletten  
leniolisib

**2. GEHALTE AAN werkzame stof(fen)**

Elke filmomhulde tablet bevat leniolisibfosfaat overeenkomend met 70 mg leniolisib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook lactosemonohydraat. **Zie de bijsluiter voor meer informatie.**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

**Filmomhulde tablet**  
60 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Heel doorslikken. De tabletten niet breken, fijnmalen of kauwen.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/26/2034/001

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Joenja 70 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLESETIKET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Joenja 70 mg filmomhulde tabletten  
leniolisib

**2. GEHALTE AAN werkzame stof(fen)**

Elke filmomhulde tablet bevat leniolisibfosfaat overeenkomend met 70 mg leniolisib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook lactosemonohydraat.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet  
60 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/26/2034/001

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Niet van toepassing.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

Niet van toepassing.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

Niet van toepassing.

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Joenja 70 mg filmomhulde tabletten** leniolisib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind dit geneesmiddel gaat innemen, want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Joenja en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Joenja en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Joenja bevat de werkzame stof leniolisib. Deze stof hoort bij een groep geneesmiddelen die immunostimulantia worden genoemd. Dit zijn geneesmiddelen die ervoor zorgen dat het immuunsysteem, de natuurlijke afweer van het lichaam, beter infecties en ziekten kan bestrijden.

Joenja wordt gebruikt voor de behandeling van geactiveerd fosfoinositide 3-kinase delta syndroom (APDS) bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder en met een gewicht van 45 kg of meer. Bij mensen met APDS werkt het immuunsysteem niet goed, waardoor ze geen infecties kunnen bestrijden.

De werkzame stof in Joenja, leniolisib, blokkeert de activatie van een eiwit dat bekendstaat als fosfoinositide 3-kinase delta (PI3K $\delta$ ). Dit eiwit is betrokken bij de regulering van het immuunsysteem. Bij mensen met APDS is er te veel activiteit van PI3K $\delta$ . Door de overmatige activiteit van PI3K $\delta$  te blokkeren, helpt leniolisib het immuunsysteem weer normaal te werken. Op die manier vertraagt het mogelijk ook het erger worden van de ziekte.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 'Inhoud van de verpakking en overige informatie').

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Vertel het uw arts meteen als u ziek wordt tijdens het gebruik van Joenja.

Er zijn ernstige en soms dodelijke infecties, ernstige huidreacties (huiduitslag, jeuk, afschilfering van de huid), ademhalingsproblemen, ernstige diarree of ontsteking van de darmen (colitis) en leverproblemen opgetreden bij patiënten die andere PI3K $\delta$ -remmers kregen voor de behandeling van andere ziekten dan APDS. Deze ernstige voorvallen werden niet gemeld in de klinische onderzoeken met Joenja.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Geef dit middel niet aan kinderen jonger dan 12 jaar of met een gewicht minder dan 45 kg. Dit medicijn is nog niet onderzocht bij deze leeftijdsgroep.

### **Neemt u nog andere geneesmiddelen in?**

Neemt u naast Joenja nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt. Want deze mogen niet samen met Joenja worden ingenomen:

De volgende geneesmiddelen kunnen het risico op bijwerkingen van Joenja verhogen doordat ze de hoeveelheid Joenja in het bloed verhogen:

- cobicistat, elvitegravir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir – gebruikt voor de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv)
- curcumine – een kruidengeneesmiddel tegen ontstekingen
- ciclosporine – gebruikt om afstoting van organen na een transplantatie te voorkomen
- danoprevir, ombitasvir, paritaprevir – gebruikt voor de behandeling van hepatitis C (leverontsteking, HCV)
- itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol – gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties
- telitromycine, troleandomycine – gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties

De volgende geneesmiddelen kunnen ervoor zorgen dat Joenja minder goed werkt door de hoeveelheid Joenja in het bloed te verlagen:

- maagzuurremmers (maagzuurremmers op basis van aluminium, magnesium en calcium, natriumbicarbonaat) – voor brandend maagzuur of problemen met het verteren van eten (indigestie) door een teveel aan maagzuur (zie rubriek 3 'Hoe neemt u dit middel in?')
- avasimibe – gebruikt om de opbouw van cholesterolplaque in de slagaders te behandelen
- bosentan – gebruikt voor de behandeling van te hoge druk in de longslagaders (pulmonale arteriële hypertensie, PAH)
- carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne – gebruikt voor de behandeling van aanvallen (epilepsie)
- efavirenz, etravirine – gebruikt voor de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv)
- mitotaan – voor de behandeling van kanker
- modafinil – voor de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (narcolepsie)
- nafcilline, rifabutine, rifampicine – voor bacteriële infecties
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) – een kruidengeneesmiddel voor depressie en slaapproblemen

Joenja kan het risico op bijwerkingen van de volgende geneesmiddelen verhogen doordat het de hoeveelheid van deze geneesmiddelen in het bloed verhoogt:

- adefovir – gebruikt voor de behandeling van hepatitis B (leverontsteking, HBV)
- baricitinib – gebruikt voor de behandeling van reumatoïde artritis
- benzylpenicilline (penicilline G), cefaclor, ceftizoxime, ciprofloxacin – voor bacteriële infecties
- bumetanide, furosemide – gebruikt voor het afvoeren van zout (natrium) en water uit het lichaam
- famotidine – gebruikt voor het voorkomen en behandelen van brandend maagzuur of problemen met het verteren van eten (indigestie) door een teveel aan maagzuur
- irinotecan – voor de behandeling van dikkedarmkanker of endeldarmkanker
- letermovir – om infectie met het cytomegalovirus (CMV) te voorkomen
- methotrexaat – voor de behandeling van kanker
- oseltamivir carboxylaate – gebruikt voor de behandeling van het influenzavirus
- rosuvastatine, pitavastatine – voor verlaging van cholesterol
- tenofovir – gebruikt voor de behandeling van HBV en hiv

Twijfelt u of het bovenstaande op u van toepassing is? Neem dan contact op met uw arts.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Uw arts zal een test doen om na te gaan of u zwanger bent voordat u met een behandeling met Joenja begint.

### **Zwangerschap**

Joenja wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Onderzoek bij dieren wijst erop dat dit geneesmiddel schadelijk kan zijn voor uw ongeboren baby. Er is geen informatie over de veiligheid van dit geneesmiddel bij zwangere vrouwen.

Joenja wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Tenzij deze vrouwen een zeer goed werkend middel gebruiken dat ervoor zorgt dat ze niet zwanger worden (anticonceptie). Dit moeten ze doen tijdens de behandeling en tijdens ten minste 1 week na de laatste dosis Joenja. Vraag uw arts naar geschikte anticonceptiemethoden.

Als u na de start van de behandeling met Joenja denkt dat u zwanger bent, vertel dit dan direct aan uw arts.

### **Borstvoeding**

Geef geen borstvoeding tijdens het gebruik van Joenja. Als u borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te geven, vertel dit dan aan uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt. Het is niet bekend of Joenja overgaat in de moedermelk en of het schadelijk kan zijn voor de baby.

### **Vruchtbaarheid**

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van leniolisib op de vruchtbaarheid bij mensen. Dierstudies wijzen op een mogelijk risico van Joenja voor de vruchtbaarheid van mannen. Vertel het uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit geneesmiddel heeft geen of een zeer kleine invloed op hoe goed u kunt rijden en hoe goed u machines kunt gebruiken.

### **Joenja bevat lactosemonohydraat**

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

### **Joenja bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, en is dus in wezen 'natriumvrij'.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

### **De aanbevolen dosering is**

Eén tablet van 70 mg 2 keer per dag bij volwassen en jongeren van 12 jaar of ouder die meer dan 45 kg wegen. Er moet ongeveer 12 uur tussen elke inname van de tablet zitten.

Als u binnen 1 uur na inname van de tablet moet overgeven, neem dan direct nog een tablet in. Als u meer dan 1 uur na inname van de tablet moet overgeven, wacht dan en neem de volgende dosis op het gebruikelijke geplande tijdstip.

Joenja is voor inname via de mond (oraal gebruik). Dit geneesmiddel kan met of zonder maaltijd worden ingenomen. De tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt. De tabletten niet breken, fijnmalen of kauwen.

Neem maagzuurremmers 2 uur vóór of 2 uur na de inname van Joenja. Joenja kan een wisselwerking aangaan met andere geneesmiddelen (zie rubriek 2 'Neemt u nog andere geneesmiddelen in?').

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u te veel van dit middel heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of de dichtstbijzijnde spoedeisende hulp voor advies. Houd de fles en deze bijsluiter bij de hand, zodat u gemakkelijk kunt beschrijven wat u heeft ingenomen.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Bent u vergeten Joenja op het gebruikelijke tijdstip in te nemen? Neem de tablet dan in zodra u eraan denkt. Neem geen tablet in als het langer dan 6 uur geleden is dat u een dosis had moeten innemen. Wacht dan en neem de volgende dosis op het gebruikelijke geplande tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, tenzij uw arts u vertelt dat u dat moet doen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen kunnen optreden met de volgende frequenties:

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- overgeven
- haaruitval

- gewichtstoename
- afname van de hoeveelheid neutrofielen, een type witte bloedcel

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- maagklachten (spijsverteringsklachten)
- huiduitslag
- jeukende, rode en droge huid bij mensen die vatbaar zijn voor allergieën (atopische dermatitis)
- moe zijn

**Niet bekend** (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- allergische reactie (overgevoeligheid) inclusief jeuk, roodheid van de huid, galbulten, huiduitslag, moeite met ademen of slikken

### **Extra bijwerkingen die bij jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen**

In de medisch-wetenschappelijke onderzoeken met Joenja waren de bijwerkingen bij jongeren tot 18 jaar en volwassenen vergelijkbaar.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is leniolisib. Elke filmomhulde tablet bevat leniolisibfosfaat overeenkomend met 70 mg leniolisib.
- De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose (E460), hypromellose (E464), natriumzetmeelglycolaat (type A), magnesiumstearaat (E572), colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551), titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxidemonohydraat (E172), rood ijzeroxide (E172), talk (E553b), polyethyleenglycol (E1521) (zie rubriek 2 'Joenja bevat lactose en natrium').

### **Hoe ziet Joenja eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Joenja 70 mg filmomhulde tabletten zijn gele, ovale, aan de bovenzijde en onderzijde afgeronde, filmomhulde tabletten met afgeschuinde rand, met inscriptie "70" op de ene zijde en "LNB" op de andere zijde.

Elke verpakking bevat 1 potje met 60 tabletten.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

Nederland

Tel: +31 (0)71 5247 400

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke voorwaarden waren. Het was tijdens de registratie niet mogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

**BIJLAGE IV**

**CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING  
TOT HET VERLENEN VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN  
ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN**

**Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:**

- **Vergunning voor het in de handel brengen onder uitzonderlijke voorwaarden**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het in de handel brengen onder uitzonderlijke voorwaarden kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.