

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Joenja 70 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder leniolisibfosfat tilsvarende 70 mg leniolisib.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 241,16 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Gul, oval, bikonveks, filmdrasjert tablett med avrundede kanter preget med «70» på den ene siden og «LNB» på den andre siden, omtrent 16 mm lang, 6,3 mm bred og 6,0 mm tykk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Joenja er indisert for behandling av aktivert fosfoinositid 3-kinase deltasyndrom (APDS) hos voksne og ungdom som er 12 år og eldre og veier 45 kg eller mer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal initieres av en lege med erfaring i behandling av primær immundefekt.

Dosering

Den anbefalte dosen er 70 mg leniolisib to ganger daglig med omtrent 12 timers mellomrom. Joenja er indisert for voksne og ungdom over 12 år som veier 45 kg eller mer.

Behandlingen bør fortsette så lenge det observeres nytte, eller til uakseptabel toksisitet oppstår.

Glemt dose

Hvis en dose glemmes i mer enn seks timer, skal pasienten ikke ta den glemte dosen, men gjenoppta doseringen på neste planlagte tidspunkt.

Hvis oppkast forekommer innen én time etter inntak av leniolisib, skal pasienten ta en ny leniolisib-tablett så snart som mulig. Hvis oppkast forekommer mer enn én time etter dosering, skal pasienten ikke ta en ekstra dose.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av leniolisib hos barn i alderen under 12 år eller under 45 kg har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre

Det finnes ingen data for pasienter over 65 år. Ingen dosejustering anbefales for eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Leniolisib er ikke studert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance (CrCL) 15 til 89 ml/min). Ingen dosejustering anbefales for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Leniolisib er ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Bruk av leniolisib hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B eller C) anbefales ikke.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Joenja kan tas med eller utenom måltid. Tablettene skal svelges hele. Ikke del, knus eller tygg tablettene.

Magesyrereduserende midler

For pasienter som bruker lokaltvirkende syrenøytraliserende legemidler fast, skal det syrenøytraliserende legemidlet tas enten to timer før eller to timer etter administrering av leniolisib (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Immunrelaterte bivirkninger

Alvorlige, noen ganger dødelige, immunrelaterte bivirkninger som alvorlige infeksjoner, alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), pneumonitt, alvorlig diaré/kolitt og hepatotoksisitet har forekommet hos pasienter som har fått andre hemmere av fosfoinositid 3-kinase-delta (PI3Kδ) for behandling av hematologiske eller solide kreftformer. Disse alvorlige hendelsene har ikke vært assosiert med bruk av Joenja hos APDS-pasienter. Joenja er ikke godkjent for behandling av hematologiske eller solide kreftformer.

Kombinasjon med CYP3A4-hemmere

Samtidig behandling med en sterk cytokrom P450 (CYP)3A4-hemmer økte eksponeringen for leniolisib. Samtidig bruk av leniolisib med sterke CYP3A4-hemmere bør derfor unngås (se pkt. 4.5). Hvis bruk av sterke CYP3A4-hemmere er nødvendig, anbefales det at Joenja seponeres to dager før administrering av CYP3A4-hemmer. Joenja kan gjenopptas syv dager etter seponering av en CYP3A4-hemmer.

Kombinasjon med CYP3A4-induktorer

Samtidig bruk kan føre til redusert eksponering for leniolisib og dermed redusert effekt av leniolisib. Samtidig bruk av leniolisib med sterke og moderate CYP3A4-induktorer (se pkt. 4.5) skal derfor unngås.

Kombinasjon med BCRP-hemmere

Samtidig bruk kan føre til redusert eksponering for leniolisib, noe som kan føre til økt risiko for bivirkninger. Derfor bør samtidig bruk av leniolisib sammen med sterke hemmere av brystkreftresistensprotein (BCRP)-transportøren unngås (se pkt. 4.5).

Kombinasjon med organisk aniontransporter (OAT)PIB1-, OATP1B3- og brystkreftresistensprotein- (BCRP) substrater

Ved samtidig administrering økte leniolisib den systemiske eksponeringen for rosuvastatin 2 ganger. Samtidig bruk av leniolisib sammen med legemidler som er substrater for disse transportørene bør unngås (se pkt. 4.5).

Kombinasjon med OAT3-substrater

Ved OAT3-substrater med smalt terapeutisk vindu (f.eks. metotreksat), skal pasienter overvåkes for bivirkninger, og dosejustering bør vurderes dersom samtidig bruk ikke kan unngås (se pkt. 4.5).

Substrater for UDP-glukuronosyltransferase (UGT) 1A1

Leniolisib er en hemmer av UGT1A1 *in vitro*. Selv om en relevant klinisk interaksjon ikke forventes, skal samtidig administrering av leniolisib med et UGT1A1-substrat unngås (se pkt. 4.5).

Magesyreduserende midler

For pasienter som bruker syrenøytraliserende legemidler fast, skal det syrenøytraliserende legemidlet tas enten to timer før eller to timer etter administrering av Joenja (se pkt. 4.5).

Reproduksjonstoksitet

Kvinner i fertil alder skal bruke svært sikker prevensjon mens de tar Joenja og i én uke etter siste dose (se pkt. 4.6). Joenja anbefales ikke under graviditet og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker svært sikker prevensjon. Bekreft graviditetsstatus hos kvinner i fertil alder før oppstart av behandling med Joenja.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Laktoseinnhold

Dette legemidlet inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som påvirker farmakokinetikken til leniolisib

CYP3A4-hemmere

Leniolisib elimineres primært gjennom oksidativ metabolisme (primært hydroksylering og dealkylering) via CYP-isoenzymer (hovedsakelig CYP3A4, 95,4 %). I en studie av friske voksne resulterte samtidig administrering av leniolisib og itraconazol, en sterk CYP3A4-hemmer, i dobbel økning i eksponeringen for leniolisib. Samtidig bruk av leniolisib og sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. kobicistat, danoprevir, elvitegravir, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir, ombitasvir, paritaprevir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telitromycin, tipranavir, troleandomycin, vorikonazol) skal unngås (se pkt. 4.4 og 5.2).

CYP3A4-induktorer

Det er ikke utført interaksjonsstudier med leniolisib og moderate CYP3A4-induktorer. Samtidig bruk kan føre til redusert eksponering for leniolisib og dermed redusert effekt av leniolisib. Samtidig bruk av leniolisib med sterke og moderate CYP3A4-induktorer (f.eks. avasimib, karbamazepin, mitotan, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin, johannesurt, bosentan, efavirenz, etravirin, genistein, modafinil, nafcillin, ritonavir, tioridazin, tipranavir) skal derfor unngås (se pkt. 4.4).

BCRP-hemmere

Leniolisib er et substrat for BCRP-transportører. Det er ikke gjennomført interaksjonsstudier med leniolisib og sterke BCRP-hemmere. Samtidig bruk kan føre til økt eksponering for leniolisib, noe som kan medføre økt risiko for bivirkninger. Derfor bør samtidig bruk av leniolisib og sterke BCRP-hemmere (f.eks. kurkumin, ciklosporin) unngås (se pkt. 4.4).

Magesyrereduserende midler

Leniolisib viser pH-avhengig løselighet, med lavere løselighet ved høyere pH-verdier. Lokalt virkende syrenøytraliserende legemidler (f.eks. magnesium-, aluminium- og kalsiumbaserte syrenøytraliserende legemidler, natriumbikarbonat) skal tas enten to timer før eller to timer etter administrering av leniolisib (se pkt. 4.2 og 4.4).

Legemidler som endrer eksponering på grunn av leniolisib

Substrater for OATP1B1, OATP1B3 og BCRP

Ved samtidig administrering økte leniolisib-eksponeringen for rosuvastatin 2 ganger. Unngå samtidig bruk av leniolisib sammen med legemidler som er substrater for OATP1B1, OATP1B3 og BCRP (f.eks. rosuvastatin, pitavastatin, letermovir).

OAT3-substrater

Leniolisib er en OAT3-hemmer og kan øke systemisk eksponering for OAT3-substrater (f.eks. adefovir, baricitinib, bumetanid, cefaklor, ceftizoxim, ciprofloksacin, famotidin, furosemid, metotreksat, oseltamivirkarboksylat, benzylpenicillin [penicillin G], tenofovir). Ved samtidig administrering, økte leniolisib eksponeringen for furosemid med 1,4 ganger. Unngå samtidig bruk av leniolisib med legemidler som er OAT3-substrater med smalt terapeutisk vindu (f.eks. metotreksat).

Substrater for UDP-glukuronosyltransferase (UGT) 1A1

Leniolisib er en hemmer av UGT1A1 *in vitro*. Selv om en relevant klinisk interaksjon ikke forventes, bør samtidig administrering av leniolisib med et UGT1A1-substrat (f.eks. irinotekan) unngås.

Hormonelle prevensjonsmidler

Administrering av leniolisib sammen med en enkeltdose oralt prevensjonsmiddel som inneholder etinyløstradiol og levonorgestrel, medførte en økning i eksponering for etinyløstradiol på omtrent 30 % uten effekt på eksponering for levonorgestrel. Det er lite trolig at den økte eksponeringen for etinyløstradiol reduserer effekten av et kombinert oralt prevensjonsmiddel som består av etinyløstradiol og levonorgestrel.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjonsmidler hos kvinner

Kvinner i fertil alder må bruke svært sikker prevensjon under behandling med Joenja og i én uke etter siste dose. Leniolisib kan forårsake fosterskader basert på funn fra dyrestudier (se pkt. 5.3). Bekreft graviditetsstatus hos kvinner i fertil alder før oppstart av behandling med Joenja.

Graviditet

Det foreligger ingen data fra bruk av leniolisib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Joenja anbefales ikke under graviditet og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker svært sikker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om leniolisib/metabolitter blir skilt ut i morsmelk. Tilgjengelige farmakokinetiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av leniolisib i melk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med Joenja.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data om effekten av leniolisib på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier har vist effekter på de mannlige reproduksjonsorganene (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Leniolisib har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

De vanligst rapporterte bivirkningene under behandling med leniolisib var hodepine (32 %), oppkast (16 %), økt vekt (13 %) og alopecia (11 %). Basert på laboratoriedata fra de kliniske studiene opplevde 33 % av pasientene en reduksjon i nøytrofiltallet.

Bivirkningstabell

Sikkerheten til leniolisib ble evaluert hos 38 ungdommer og voksne pasienter med APDS som deltok i den placebokontrollerte delen av studie 2201 og en åpen sikkerhetsstudie. Trettisyv av 38 pasienter fikk leniolisib 70 mg oralt to ganger daglig i minst 60 uker, og 84 % ble eksponert i 108 uker eller lenger. Median varighet av behandling med leniolisib var omtrent fire år, og 10 pasienter hadde mer enn fem års eksponering for leniolisib.

Følgende liste over bivirkninger er basert på erfaring fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring. Bivirkninger fra de fullførte kliniske studiene og en åpen langtidsforlengelsesstudie er oppført i tabell 1 etter organklasser og foretrukket betegnelse. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger oppført etter synkende frekvens.

Tabell 1 Bivirkninger

Organklassesytem	Bivirkning	Frekvens
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet*	Ikke kjent
Lidelser i nervesystemet	Hodepine	Svært vanlige
Gastrointestinale lidelser	Oppkast	Svært vanlige
	Dyspepsi	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi	Svært vanlige
	Atopisk dermatitt**	Vanlige
	Utslett	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Vanlige
Undersøkelser	Økt vekt	Svært vanlige
	Redusert nøytrofilitall	Svært vanlige

*Overfølsomhet: inklusiv kløe, rød hud, elveblest, utslett, pustevansker eller svelgevansker (rapportert etter markedsføring av Joenja)

**Atopisk dermatitt: inkludert atopisk dermatitt og eksem

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Redusert nøytrofilitall

Syv (33 %) pasienter som fikk leniolisib utviklet et forbigående absolutt nøytrofilitall (ANC) på mellom 500 og 1500 celler/mikrol. Ingen pasienter utviklet ANC < 500 celler/mikrol, og det var ingen rapporter om infeksjon assosiert med nøytropeni. Ett tilfelle av grad 3-nedgang i nøytrofilitall som ble relatert til leniolisib ble rapportert.

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner er identifisert under bruk av Joenja etter markedsføring.

Pediatrisk populasjon

Tretten pasienter i alderen 12 til 17 år ble behandlet med leniolisib i de kliniske studiene. Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn forventes å være de samme som hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Hvis overdosering oppstår, må pasienten overvåkes for tegn på toksisitet (se pkt. 4.8). Behandling av overdose med leniolisib består av generelle støttende tiltak inkludert overvåking av vitale tegn samt observasjon av pasientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunstimulerende midler, andre immunstimulerende midler, ATC-kode: L03AX22

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Leniolisib hemmer PI3K δ selektivt ved å blokkere det aktive bindingsstedet til PI3K δ . Funksjonøkningssvarianter i genet som koder for p110 δ katalytisk underenhet (resulterer i APDS1) eller funksjonstapsvarianter i p85 α regulatorisk underenhet (resulterer i APDS2) fører begge til hyperaktiv PI3K δ -signalisering som fører til økt produksjon av fosfatidylinositol 3,4,5-trisfosfat og nedstrøms fosforylert proteinkinase B (pAkt). Gjennom å hemme PI3K δ og dermed redusere produksjonen av PIP3, reduseres hyperaktiviteten til nedstrøms Akt/pattedyrsmålet til rapamycin-banen (mTOR). Påfølgende mangler og dysregulering av B- og T-cellepopulasjoner normaliseres.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av leniolisib ble vurdert i Studie 2201, en 12-ukers randomisert, blindet, placebokontrollert 2/3-studie hos 31 pasienter med bekreftet APDS-assosiert patogen variant i enten *PIK3CD* eller *PIK3RI*. Pasientene ble randomisert 2:1 for å få enten leniolisib 70 mg eller placebo to ganger daglig. Pasientdemografi ved baseline er presentert i tabell 2.

Tabell 2 Demografiske karakteristikk og sykdomskarakteristikk ved baseline (Studie 2201)

Demografiske karakteristikk og sykdomskarakteristikk	Leniolisib 70 mg (N = 21)	Placebo (N = 10)
Demografi		
Alder¹ (år) gjennomsnitt (SD)	22,2 (10,00)	26,7 (13,43)
Alderskategorier		
< 18, n (%)	8 (38)	4 (40)
(min, maks)	(12, 17)	(15, 17)
≥ 18, n (%)	13 (62)	6 (60)
(min, maks)	(18, 54)	(18, 48)
Kjønn, n (%)		
Mann	11 (52)	4 (40)
Kvinne	10 (48)	6 (60)
Etnisitet, n (%)		
Asiatisk	1 (5)	1 (10)
Mørkhudet	1 (5)	1 (10)
Lyshudet	18 (86)	7 (70)
Andre	1 (5)	1 (10)
Opprinnelse, n (%)		
Spansk eller latinsk	0	1 (10)
Ikke spansk eller latinsk	14 (67)	7 (70)
Ikke oppgitt	7 (33)	2 (20)
Sykdomskarakteristikk		
APDS 1 (<i>PIK3CD</i>-variant), n (%)	16 (76)	9 (90)
APDS 2 (<i>PIK3RI</i>-variant), n (%)	5 (24)	1 (10)
Samtidig bruk av glukokortikoider, n (%)	12 (57)	6 (60)
Samtidig bruk av immunglobulin G (IgG), n (%)	14 (67)	7 (70)
Tidligere bruk av rapamycin/sirolimus, n (%)	4 (19)	3 (30)

SD – standardavvik

¹Pasientalder fra studiedag –4 opptil startdosering

Pasientene hadde nodal og/eller ektranodal lymfoproliferasjon, som målt ved indekshodet lesjon valgt ved Cheson-metodikken på CT eller MR og kliniske funn og manifestasjoner som er forenlige med APDS (f.eks. tidligere gjentatte oto-sino-lungeinfeksjoner, organfunksjon). mTOR-hemmere og PI3K δ -hemmere (selektive eller ikke-selektive) ble forbudt innen seks uker etter baseline og gjennom hele studien. I tillegg ble pasienter som tidligere eller samtidig hadde blitt behandlet med B-celledeteplerende midler (f.eks. rituksimab) i løpet av seks måneder etter baseline, ekskludert fra studien, med mindre absolutte B-lymfocytter i blodet var normale. B-celledeteplerende midler var forbudt gjennom hele studien.

Koprimære effektendepunkter var forbedring i lymfoproliferasjon som målt ved en endring fra baseline i lymfadenopati målt ved den log10-transformerte summen av produktdiametre (SPD – sum of product diameters) av indekslesjoner, og normalisering av immunfenotype som målt ved prosentandelen naive B-celler av B-celler totalt. Tabell 3 viser resultatene for koprimære endepunkter.

Tabell 3 Primæranalyse av endring fra baseline ved uke 12 (dag 85)

	Leniolisib (N = 21)	Placebo (N = 10)
Log10-transformert SPD av indekslesjoner (ekskludert pasienter med 0 lesjoner ved baseline)^a		
n ^b	18	8
Gjennomsnitt ved baseline (SD)	3,03 (0,42)	3,05 (0,39)
Endring fra baseline, LS-gjennomsnitt (SE)	–0,30 (0,04)	–0,06 (0,06)
Forskjell vs. placebo (95 % KI)		–0,24 (–0,37, –0,11)
p-verdi		0,0012
Prosentandel naive B-celler av B-celler totalt (pasienter med < 48 % naive B-celler ved baseline)^c		
n ^d	8	5
Gjennomsnitt ^e ved baseline (SD)	27,16 (13,16)	30,51 (7,97)
Endring fra baseline, LS-gjennomsnitt (SE)	34,76 (3,08)	–5,37 (3,95)
Forskjell vs. placebo (95 % KI)		40,13 (28,51, 51,75)
p-verdi		< 0,0001

KI = konfidensintervall, SD = standardavvik, SE = standardfeil, SPD = summen av produktdiametre, vs. = versus, LS-gjennomsnitt = minste kvadraters gjennomsnitt

Merk: Endring i LS-gjennomsnitt fra baseline, forskjell i endring i LS-gjennomsnitt fra baseline mellom leniolisib og placebo og p-verdiene ble hentet fra en kovariansanalysemodell med behandling som fast effekt og log10-transformert SPD ved baseline som kovariat. Bruk av både glukokortikoider og IVIg ved baseline ble inkludert som kategoriske (ja/nei) kovariater.

^aEndring i indekslesjonsstørrelse ble målt ved å bruke den log10-transformerte summen av produktdiametre (SPD) av de største lymfeknutene (maksimalt seks) identifisert i henhold til Cheson-kriteriene på CT/MR.

^bAnalysen ekskluderte to pasienter fra hver behandlingsgruppe på grunn av protokollavvik og én pasient på leniolisib som hadde fullstendig oppløsning av indekslesjonen identifisert ved baseline.

^cBare pasienter med en redusert prosentandel av naive B-celler ved baseline (definert som at under 48 % er den laveste verdien på tvers av alle eldre i litteraturen) ble inkludert i analysen.

^dAnalysen ekskluderte to pasienter fra hver behandlingsgruppe på grunn av protokollavvik, fem pasienter på leniolisib og tre pasienter på placebo med mer enn eller lik 48 % naive B-celler ved baseline, fem pasienter på leniolisib uten måling på dag 85 og én pasient på leniolisib uten måling ved baseline.

^eBaseline er definert som det aritmetiske gjennomsnittet av verdiene ved baseline og dag 1 når begge var tilgjengelige. Hvis en av verdiene manglet, ble den eksisterende verdien brukt.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med leniolisib i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved APDS (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Særskilt grunnlag

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til leniolisib er studert hos friske personer og hos voksne og unge pasienter med APDS. Steady-state for legemiddelkonsentrasjoner kan forventes å nås etter omtrent to til tre dager

med leniolisib-behandling. Farmakokinetikken til leniolisib er lik mellom friske deltakere og APDS-pasienter.

Absorpsjon

I en placebokontrollert, stigende enkelt- og flerdosestudie med friske deltakere ble leniolisib raskt absorbert i fastende tilstand, med median tid til maksimal plasmakonsentrasjon (t_{maks}) omtrent én time etter dose. T_{maks} virket å være uavhengig av dose og ble ikke endret etter flere orale doser.

Effekt av mat

Samtidig administrering av en enkeltdose på 70 mg leniolisib med et fettrikt måltid forsinket absorpsjonshastigheten (T_{maks}) med 3 timer (0,64 timer [fastende] til 3,51 timer [spist]) og reduserte C_{maks} i gjennomsnitt med 41 %, men ikke omfanget av absorpsjonen (arealet under kurven [AUC]). Effekten av mat på absorpsjonen av leniolisib forventes ikke å være klinisk relevant (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Det systemiske fallet i plasmakonsentrasjonen av leniolisib over tid er bi-eksponentiell, noe som indikerer en distribusjonsforsinkelse mot perifert vev. Den tilsynelatende terminale eliminasjonens $t_{1/2}$ er omtrent ti timer (estimat fra steady-state for legemiddelutvasking). Median oralt distribusjonsvolum i terminalfasen varierte fra 33 l til 57 l, noe som indikerer at leniolisib har et moderat til lavt distribusjonsvolum. Hos mennesker er *in vitro* blod/plasma-forholdet 0,643.

Biotransformasjon

Leniolisib ble metabolisert 60 % i leveren, med CYP3A4 som det dominerende involverte enzymet (95,4 %) i den primære oksidative metabolismen av leniolisib, med mindre bidrag fra andre enzymer (3,5 % CYP3A5, 0,7 % CYP1A2 og 0,4 % CYP2D6). Den sterke aktiviteten til rekombinant CYP1A1 antyder en mulig involvering av dette enzymet i biotransformasjonen av leniolisib i ekstrahepatisk vev. Intestinal sekresjon av BCRP og ekstrahepatisk CYP1A1 kan ikke utelukkes som utskillelsesveier.

Eliminasjon

Massebalansen for en oral dose på 70 mg ^{14}C -leniolisib var 92,5 % (standardavvik: 2,3 %) 168 timer etter dose (morgen på dag 8).

^{14}C -leniolisib ble hovedsakelig utskilt via feces (67,0 %), mens utskillelse via urin var omtrent 25,5 %. Omtrent 70 % av ^{14}C -leniolisib ble gjenvunnet i løpet av 48 timer. Ved dosering to ganger daglig med omtrent tolv timers mellomrom akkumuleres leniolisib omtrent 1,4 ganger for å oppnå steady-state (område fra 1,0 til 2,2), i samsvar med en effektiv halveringstid ($t_{1/2}$) på omtrent syv timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Doseproporsjonalitetsanalyse av systemisk legemiddeleksponering (AUC og maksimal plasmakonsentrasjon [C_{maks}]) indikerer at farmakokinetikken til leniolisib er lineær med hensyn til både dose (20 til 140 mg to ganger daglig dosering og enkeltdoser på 10 til 400 mg/dag) og tid.

Farmakokinetisk(e)/farmakodynamisk(e) forhold

Farmakodynamikk *ex vivo* for leniolisib (andel pAkt-positive B-celler) ble vurdert intraindividuell ved 10, 30 og 70 mg to ganger daglig i fire uker ved hvert dosenivå hos pasienter med APDS. Innenfor det utforskede doseområdet var høyere plasmakonsentrasjoner av leniolisib generelt assosiert med høyere reduksjon av pAkt-positive B-celler, og høyere doser var assosiert med en litt høyere toppreduksjon samt mer vedvarende reduksjon. Behandling med leniolisib 70 mg to ganger daglig ved steady state er beregnet å produsere tidsgjennomsnittlig reduksjon av pAkt-positive B-celler med omtrent 80 %.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatt dosering

Effektene som ble observert i toksisitetsstudiene med gjentatt dosering, var primært i det hemolymfatiske systemet relatert til de immunmodulerende egenskapene til leniolisib og mage-tarm-kanalen hos mus, rotter og aper. Leniolisib forårsaket uttømming / redusert aktivitet i lymfoide vev og hemmet den T-celleavhengige antistoffresponen (TDAR) hos rotter. Som et resultat av immunsuppresjon ble det observert en økning i opportunistiske hudinfeksjoner (hos rotter) og gastrointestinal toksisitet (dvs. betennelse/infeksjoner hos mus og aper), noe som førte til alvorlig diaré og emese (kun aper). Ved NOEL-verdiene for rotter og aper i kronisk toksisitetsstudier var den kombinerte plasmaeksponeringen hos hann/hunn ($AUC_{0-24t,u}$) lik den humane eksponeringen ved den terapeutiske dosen.

Genotoksisitet og karsinogenitet

Leniolisib viste ikke mutagent, klastogent eller aneugent potensiale i genotoksisitetsstudiene. Det ble ikke funnet noen tegn på karsinogent potensiale (f.eks. hyperplasi/neoplasi) i studier med gjentatt dose-toksisitet. Langsiktige dyrestudier for å evaluere det karsinogene potensialet til leniolisib er ikke utført.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

I den 26-uker lange rottestudien korrelerte lavere prostatavekt med redusert sekresjon sett mikroskopisk. I denne studien og den 10 uker lange studien av juvenile rotter var lavere testikkel- og bitestikkelvekt og lavere spermtall knyttet til reduksjoner i germinalepitel og runde spermatider og tap av spermatocytter. Disse histologiske funnene forekom ved henholdsvis 90 og ≥ 40 mg/kg/dag (tilsvarende 2,4 og 1,5 ganger den maksimale anbefalte dosen for mennesker basert på AUC). Det ble ikke observert noen effekter på fertilitet eller reproduksjonsevne hos hann- eller hunnrotter på opptil 90 mg/kg/dag (tilsvarende 2,4 til 3,8 ganger den maksimale anbefalte dosen for mennesker basert på AUC).

Embryonal- og fosterutviklingsstudier hos rotter og kaniner viste mikroftalmi samt redusert størrelse på øyehulen (rotter og kaniner) og anoftalmi (bare rotter) ved de høyeste dosenivåene (henholdsvis 120 og 100 mg/kg/dag). Hos kaniner ble det også rapportert aglossi fra 30 mg/kg/dag. NOEL-verdiene for embryoføtal utvikling var 30 mg/kg/dag hos rotter og 10 mg/kg/dag hos kaniner tilsvarende henholdsvis omtrent 1,7 og 0,1 ganger den maksimale anbefalte humane dosen basert på AUC. Basert på innsendte data kan det derfor konkluderes med at leniolisib er teratogent hos rotter og kaniner og kan representere en potensiell klinisk risiko.

I den pre- og postnatale utviklingstoksisitetsstudien ble bivirkninger på avkommet i perioden før avvenning, manifestert som redusert valpeoverlevelse og vedvarende lavere valpevekt hos ungene etter avvenning, sett ved maternelle doser på 90 mg/kg/dag. Leniolisib ble påvist i alle amnestudieprøver, der konsentrasjoner av leniolisib økte ved en doseavhengig måte, noe som resulterte i en konsentrasjon som var omtrent 2 til 3 ganger høyere enn den maternale plasmakonsentrasjonen ved 10 til 30 mg/kg/dag.

I den 10 uker lange studien med juvenile rotter som ble startet hos syv dager gamle dyr, ble det rapportert en økning i dødelighetsraten i perioden før avvenning ved 90 mg/kg/dag (AUC-nivåene målt etter den første dosen var 9,5 ganger høyere enn ved maksimal anbefalt dose hos mennesker).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
HyPromellose (E464)
Natriumstivelsesglykolat (type A)
Magnesiumstearat (E572)
Silika, kolloidal vannfri (E551)

filmdrasjering

HyPromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Jernoksidmonohydrat, gult (E172)
Jernoksid, rødt (E172)
Talkum (E553b)
Polyetylenglykol (E1521)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flaske av høytetthetspolyetylen med induksjonsforsegling i aluminium og barnesikker skrukork av polypropylen.

Hver eske inneholder 1 flaske med 60 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2034/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT
GRUNNLAG**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen (MAH) skal gjennomføre nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjennelse gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Ikke-intervensjonell sikkerhetsstudie etter godkjenning (PASS): For å ytterligere karakterisere den langsiktige effekten og sikkerheten av leniolisib ved behandling av aktivert fosfoinositid 3-kinase-deltasyndrom (APDS) hos voksne og ungdom som er 12 år og eldre og veier 45 eller mer, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen (MAH) gjennomføre og sende inn resultatene fra en ikke-intervensjonell registerbasert studie hos pasienter, der både sikkerhets- og effektendepunkter samles inn.	Årlig (med årlig evaluering) Endelig studierapport etter 10 års oppfølging
For å sikre tilstrekkelig overvåking av sikkerhet og effekt av leniolisib ved behandling av APDS hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre og veier 45 kg eller mer, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen (MAH) årlig gi oppdateringer om ny informasjon vedrørende sikkerhet og effekt av leniolisib.	Årlig (med årlig evaluering)

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Joenja 70 mg filmdrasjerte tabletter
leniolisib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder leniolisibfosfat tilsvarende 70 mg leniolisib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert
60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Svelges hele. Ikke del, knus eller tygg tablettene.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2034/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Joenja 70 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**FLASKEETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Joenja 70 mg filmdrasjerte tabletter
leniolisib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder leniolisibfosfat tilsvarende 70 mg leniolisib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert
60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2034/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ikke relevant.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Joenja 70 mg filmdrasjerte tabletter leniolisib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Joenja er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Joenja
3. Hvordan du bruker Joenja
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Joenja
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Joenja er og hva det brukes mot

Joenja inneholder virkestoffet leniolisib, som tilhører en gruppe legemidler som kalles immunstimulerende midler (legemidler som øker immunforsvarets evne, kroppens naturlige forsvar, til å bekjempe infeksjoner og sykdommer).

Joenja brukes for å behandle aktivert fosfoinositid 3-kinase-delta-syndrom hos voksne og ungdom over 12 år som veier 45 kg eller mer. Hos personer med APDS fungerer ikke immunsystemet som det skal, noe som gjør dem ute av stand til å bekjempe infeksjoner.

Virkestoffet i Joenja, leniolisib, blokkerer aktiveringen av et protein kjent som fosfoinositid-3-kinase delta (PI3Kδ), som er involvert i reguleringen av immunsystemet. Hos personer med APDS forekommer det overdreven aktivitet av PI3Kδ. Ved å blokkere den overdrevne aktiviteten av PI3Kδ bidrar leniolisib til å normalisere immunsystemet og dermed potensielt til å bremse sykdomsprogresjonen.

2. Hva du må vite før du bruker Joenja

Bruk ikke Joenja

- dersom du er allergisk overfor leniolisib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 «Innholdet i esken og annen informasjon»)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen din umiddelbart hvis du blir syk mens du bruker Joenja.

Alvorlige og noen ganger dødelige infeksjoner, alvorlige hudreaksjoner (utslett, kløe, avskalling av huden), pusteproblemer, alvorlig diaré eller kolitt (betennelse i tarmene) og leverproblemer har oppstått hos pasienter som har fått andre PI3Kδ-hemmere for behandling av andre tilstander enn APDS. Disse alvorlige hendelsene ble ikke rapportert i de kliniske studiene av Joenja.

Barn og ungdom

Ikke gi Joenja til barn under 12 år eller med en vekt under 45 kg, da det ikke er undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Joenja

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Snakk med legen din eller apotek dersom du bruker noen av følgende legemidler, ettersom disse ikke bør tas sammen med Joenja:

Følgende legemidler kan øke risikoen for bivirkninger med Joenja ved å øke nivåene av Joenja i blodet:

- kobicistat, elvitegravir, indinavir, lopinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir – brukes til å behandle infeksjon med humant immunsviktivirus (hiv)
- kurkumin – et naturlegemiddel mot betennelse
- ciklosporin – brukes til å behandle avstøtning etter organtransplantasjon
- danoprevir, ombitasvir, paritaprevir – brukes til å behandle hepatitt C (HCV)
- itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – brukes til å behandle soppinfeksjoner
- telitromycin, troleandomycin – brukes til behandling av bakterielle infeksjoner

Følgende legemidler kan redusere effekten av Joenja ved å redusere mengden Joenja i blodet:

- syrenøytraliserende legemidler (aluminium-, magnesium-, og kalsiumbaserte syrenøytraliserende legemidler, natriumbikarbonat) – mot halsbrann eller fordøyelsesbesvær på grunn av for mye magesyre (se avsnitt 3, «Hvordan du bruker Joenja»)
- avasimib – brukes til å behandle opphopning av kolesterolplakk i blodårene
- bosentan – brukes til å behandle høyt blodtrykk i lungearteriene
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin – brukes til å behandle epilepsi
- efavirenz, etravirin – brukes til å behandle infeksjon med humant immunsviktivirus (hiv)
- mitotan – kreftbehandling
- modafinil – til behandling av overdreven søvnighet på dagtid (narkolepsi)
- nafcillin, rifabutin, rifampicin – til behandling av bakterielle infeksjoner
- Johannesurt (*Hypericum perforatum*) – et naturlegemiddel mot depresjon og søvnproblemer

Joenja kan øke risikoen for bivirkninger av følgende legemidler ved å øke mengden av disse legemidlene i blodet:

- adefovir – brukes til behandling av hepatitt B (HBV)
- baricitinib – brukes til behandling av revmatoid artritt
- benzylpenicillin (penicillin G), cefaklor, ceftizoxim, ciprofloksacin – mot bakterielle infeksjoner
- bumetanid, furosemid – brukes til å fjerne salt (natrium) og væske fra kroppen

- famotidin – brukes til å forebygge og behandle halsbrann og fordøyelsesbesvær som skyldes for mye magesyre
- irinotekan – til behandling av tykktarms- eller endetarmskreft
- letermovir – for å forhindre infeksjon med cytomegalovirus (CMV)
- metotreksat – kreftbehandling
- oseltamivirkarboksylat – brukes til behandling av influensavirus
- rosuvastatin, pitavastatin – for å senke kolesterol
- tenofovir – brukes til behandling av HBV og hiv

Hvis du ikke er sikker på om noe av det ovennevnte gjelder for deg, snakk med legen din.

Graviditet, amming and fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Legen din vil ta en test for å se om du er gravid før du starter behandling med Joenja.

Graviditet

Joenja anbefales ikke under graviditet. Dyrestudier tyder på at dette legemidlet kan skade det ufødte barnet. Det finnes ingen informasjon om sikkerheten til dette legemidlet hos gravide kvinner.

Joenja anbefales ikke til kvinner som kan bli gravide, med mindre de bruker svært sikre prevensjonsmetoder under behandlingen og i minst 1 uke etter siste dose av Joenja. Spør legen din om egnet prevensjon.

Hvis du tror at du kan være gravid etter å ha startet behandling med Joenja, må du snakke med legen umiddelbart.

Amming

Du skal ikke amme mens du tar Joenja. Hvis du ammer eller planlegger å amme, må du snakke med legen før du tar dette legemidlet. Dette er fordi det ikke er kjent om Joenja går over i morsmelk eller om dette kan påvirke barnet ditt.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data om effekten av leniolisib på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier tyder på en mulig risiko for at Joenja påvirker fertilitet hos menn. Snakk med lege før du tar dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Joenja inneholder laktosemonohydrat

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Joenja inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Joenja

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er

Én 70 mg tablett to ganger daglig med omtrent 12 timers mellomrom til voksne og unge pasienter som er 12 år eller eldre, og som veier mer enn 45 kg.

Hvis oppkast forekommer innen én time etter inntak av tablett, skal du ta en ny tablett så snart som mulig. Hvis du kaster opp mer enn én time etter at du har tatt tablett, skal du vente og ta neste dose ved vanlig planlagt tid.

Joenja er til oral bruk. Dette legemidlet kan tas med eller utenom måltid. Tablettene skal svelges hele. Ikke del, knus eller tygg tablettene.

Ta syrenøytraliserende legemidler to timer før eller to timer etter inntak av Joenja. Joenja kan interagere med andre legemidler (se avsnitt 2, «Andre legemidler og Joenja»).

Dersom du tar for mye av Joenja

Kontakt legen din eller nærmeste akuttmottak umiddelbart for råd hvis dette skjer. Ta med flasken og dette pakningsvedlegget, slik at du enkelt kan beskrive hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Joenja

Du skal ta tablett så snart du husker det dersom du har glemt å ta Joenja til vanlig tid. Hvis du glemmer en dose med mer enn seks timer, skal du ikke ta en tablett. Vent og ta neste dose til vanlig planlagt tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Joenja

Ikke slutt å ta dette legemidlet med mindre legen din ber deg om det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger kan oppstå med følgende frekvenser:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- hodepine
- oppkast
- hårtap
- økt vekt
- reduksjon i nivået av nøytrofiler, en type hvite blodceller

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

- dyspepsi (fordøyelsesbesvær)
- utslett
- atopisk dermatitt (kløende, rød og tørr hud hos personer med tendens til allergi)
- tretthet

Ikke kjent (frekvens kan ikke estimeres ut fra tilgjengelige data)

- allergisk reaksjon (overfølsomhet), inkludert kløe, rødhet i huden, elveblest, utslett, pustevansker eller svelgevansker

Bivirkninger som kan forekomme hos ungdom

Bivirkningene var like hos ungdom og voksne pasienter i de kliniske studiene av Joenja.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale**

meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Joenja

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og flasken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Joenja

- Virkestoff er leniolisib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder leniolisibfosfat tilsvarende 70 mg leniolisib.
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), hydroksypropylmetylcellulose (E464), natriumstivelsesglykolat (type A), magnesiumstearat (E572), kolloidalt vannfritt silisiumdioksid (E551), titandioksid (E171), gult jernoksidmonohydrat (E172), rødt jernoksid (E172), talkum (E553b), polyetylglykol (E1521) (se avsnitt 2 «Joenja inneholder laktose og natrium»).

Hvordan Joenja ser ut og innholdet i pakningen

Joenja 70 mg filmdrasjerte tabletter er gule, ovale, bikonvekse tabletter med skråkant, preget med «70» på den ene siden og «LNB» på den andre siden.

Hver eske inneholder 1 flaske med 60 tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Česká republika

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

Deutschland

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

Eesti

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Malta

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

Nederland

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

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

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

Latvija

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG IV

**KONKLUSJONER VEDRØRENDE UTSTEDELSE AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE
UNDER EKSEPSJONELLE FORHOLD FREMLAGT AV DET EUROPEISKE
LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY)**

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **Markedsføringstillatelse under eksepsjonelle forhold**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-risikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en markedsføringstillatelse under eksepsjonelle forhold kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).