

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Joenja, 70 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera fosforan leniolisibu odpowiadający 70 mg leniolisibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jedna tabletką powlekana zawiera 241,16 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana.

Żółta, owalna, obustronnie wypukła tabletką powlekana o ściętej krawędzi z wytłoczonym symbolem „70” po jednej stronie i „LNB” po drugiej stronie, o długości około 16 mm, szerokości 6,3 mm oraz grubości 6,0 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Joenja jest wskazany do stosowania w leczeniu zespołu aktywowanej kinazy 3-fosfatydyloinozytolu delta (ang. activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome, APDS) u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała wynoszącej co najmniej 45 kg.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia musi zostać zainicjowana przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności.

Dawkowanie

Dawka zalecana wynosi 70 mg leniolisibu dwa razy na dobę z około 12-godzinnym odstępem. Produkt leczniczy Joenja jest wskazany do stosowania u osób dorosłych i nastolatków w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała wynoszącej co najmniej 45 kg.

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo stwierdza się korzyści z leczenia, lub do momentu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Pominięta dawka

Jeśli od czasu przyjęcia dawki minęło więcej niż 6 godzin, należy ją pominąć i przyjąć kolejną zgodnie z planem.

Jeśli w ciągu 1 godziny od przyjęcia leniolisibu dojdzie do wymiotów, należy przyjąć kolejną tabletkę leniolisibu najszybciej, jak to możliwe. Jeśli do wymiotów dojdzie po ponad godzinie od przyjęcia leniolisibu, nie należy przyjmować dodatkowej dawki.

Populacje szczególne

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leniolisibu u dzieci w wieku poniżej 12 lat lub o masie ciała poniżej 45 kg. Dane nie są dostępne.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Brak konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Leniolisib nie był testowany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [ang. creatinine clearance, CrCL] 15–89 ml/min). Brak konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Leniolisib nie był testowany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania leniolisibu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką zaburzeniami czynności wątroby (klasa B lub C w skali Childa-Pugha).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt Joenja można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Tabletki należy połykać w całości. Tabletek nie należy dzielić, kruszyć ani rozgryzać i żuć.

Środki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego

Pacjenci przyjmujący przewlekłe miejscowo działające środki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego powinni przyjmować taki środek 2 godziny przed lub 2 godziny po przyjęciu leniolisibu (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym

U pacjentów przyjmujących inne inhibitory kinazy 3-fosfatidyloinozytolu delta (ang. phosphoinositide 3-kinase delta, PI3Kδ) w ramach leczenia nowotworów hematologicznych lub guzów litych występowały poważne, czasami prowadzące do zgonu zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym, takie jak ciężkie zakażenia, ciężkie skórne reakcje niepożądane (ang. severe cutaneous adverse reaction, SCAR), zapalenie płuc, ciężka biegunka / zapalenie jelita grubego i hepatotoksyczność. Te zdarzenia niepożądane nie zostały powiązane ze stosowaniem produktu leczniczego Joenja u pacjentów z APDS. Produkt Joenja nie został zatwierdzony do stosowania w leczeniu nowotworów hematologicznych ani guzów litych.

Skojarzenie z inhibitorami CYP3A4

Równoczesne podawanie z silnym inhibitorem cytochromu P450 (ang. cytochrome P450, CYP) 3A4 zwiększyło ekspozycję na leniolisib. Należy unikać jednoczesnego stosowania leniolisibu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Jeśli wymagane jest stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4, zaleca się, aby przerwać leczenie produktem leczniczym Joenja 2 dni przed podaniem inhibitora CYP3A4. Podawanie produktu leczniczego Joenja można wznowić po 7 dniach od przerywania stosowania inhibitora CYP3A4.

Skojarzenie z induktorami CYP3A4

Jednoczesne stosowanie może zmniejszać ekspozycję na leniolisib oraz w konsekwencji zmniejszać jego skuteczność. Należy więc unikać jednoczesnego stosowania leniolisibu z silnymi i umiarkowanie silnymi induktorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Skojarzenie z inhibitorami BCRP

Jednoczesne stosowanie może zwiększać ekspozycję na leniolisib, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Należy więc unikać jednoczesnego stosowania leniolisibu z silnymi inhibitorami transportera białka oporności raka piersi (ang. breast cancer resistance protein, BCRP) (patrz punkt 4.5).

Skojarzenie z substratami transportera anionów organicznych (ang. organic anion transporter, OAT) P1B1, OATP1B3 oraz białka oporności raka piersi (ang. breast cancer resistance protein, BCRP)

W przypadku jednoczesnego podawania leniolisib dwukrotnie zwiększył ekspozycję ogólnoustrojową na rosuvastatynę. Należy unikać jednoczesnego stosowania leniolisibu z produktami leczniczymi będącymi substratami tych transporterów (patrz punkt 4.5).

Skojarzenie z substratami OAT3

W przypadku substratów OAT3 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. metotreksatu) należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia zdarzeń niepożądanych i rozważyć dostosowanie dawki, jeśli nie da się uniknąć jednoczesnego stosowania (patrz punkt 4.5).

Substraty UDP-glukuronylotransferazy (ang. UDP-glucuronosyltransferase, UGT) 1A1

W warunkach *in vitro* leniolisib jest inhibitorem UGT1A1 i chociaż nie oczekuje się istotnych interakcji klinicznych, należy unikać jednoczesnego podawania leniolisibu z substratem UGT1A1 (patrz punkt 4.5).

Środki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego

Pacjenci przyjmujący przewlekle środki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego powinni przyjmować taki środek 2 godziny przed lub 2 godziny po przyjęciu produktu leczniczego Joenja (patrz punkt 4.5).

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować wysoce skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Joenja (patrz punkt 4.6). Produkt Joenja nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących wysoce skutecznych metod antykoncepcji. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Joenja należy sprawdzić, czy pacjentka w wieku rozrodczym nie jest w ciąży.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Zawartość laktozy

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami nietolerancji galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.

Zawartość sodu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze wpływające na farmakokinetykę leniolisibu

Inhibitory CYP3A4

Leniolisib jest usuwany głównie poprzez metabolizm oksydacyjny (głównie hydroksylację i dealkilację) przez izoenzymy CYP (głównie CYP3A4, 95,4%). W badaniu prowadzonym z udziałem zdrowych osób dorosłych jednoczesne podawanie leniolisibu i itrakonazolu, silnego inhibitora CYP3A4, spowodowało 2-krotny wzrost ekspozycji na leniolisib. Należy unikać jednoczesnego stosowania leniolisibu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. kobicystatem, danoprewirem, elwitegrawirem, indynawirem, itrakonazolem, ketokonazolem, lopinawirem, ombitaswirem, parytaprewirem, posakonazolem, rytonawirem, sakwinawirem, telitromycyną, typranawirem, troleandomycyną, worykonazolem) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Induktory CYP3A4

Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących interakcji między leniolisibem a silnymi i umiarkowanie silnymi induktorami CYP3A4. Jednoczesne stosowanie może zmniejszać ekspozycję na leniolisib oraz w konsekwencji zmniejszać jego skuteczność. Należy więc unikać jednoczesnego stosowania leniolisibu z silnymi i umiarkowanie silnymi induktorami CYP3A4 (np. awasymibem, karbamazepiną, mitotanem, fenobarbitalem, fenytoiną, ryfabutiną, ryfampicyną, dziurawcem zwyczajnym, bosentanem, efawirenzem, etrawiryną, modafenilem, nafcyliną) (patrz punkt 4.4).

Inhibitory BCRP

Leniolisib jest substratem transporterów BCRP. Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących interakcji między leniolisibem a silnymi inhibitorami BCRP. Jednoczesne stosowanie może zwiększać ekspozycję na leniolisib, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Należy więc unikać jednoczesnego stosowania leniolisibu z silnymi inhibitorami BCRP (np. kurkuminą, cyklosporyną) (patrz punkt 4.4).

Środki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego

Leniolisib wykazuje rozpuszczalność zależną od pH, z mniejszą rozpuszczalnością przy wyższych wartościach pH. Miejscowo działające leki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego (np. produkty na bazie magnezu, aluminium i wapnia, wodorowęglan sodu) należy przyjmować 2 godziny przed lub 2 godziny po przyjęciu leniolisibu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Produkty lecznicze, w przypadku których leniolisib wpływa na ekspozycję na produkt

Substraty OATP1B1, OATP1B3 oraz BCRP

W przypadku jednoczesnego podawania leniolisib dwukrotnie zwiększył ekspozycję na rosuwastatynę. Należy unikać jednoczesnego stosowania leniolisibu z produktami leczniczymi będącymi substratami OATP1B1, OATP1B3 oraz BCRP (np. rosuwastatyną, pitawastatyną, letermowirem).

Substraty OAT3

Leniolisib jest inhibitorem OAT3 i może zwiększać ekspozycję ogólnoustrojową na substraty OAT3 (np. adefowir, barycytynib, bumetanid, cefaklor, ceftyzoksym, cyprofloksacynę, famotydynę, furosemid, metotreksat, karboksylan oseltamiwiru, benzylopenicylinę [penicylinę G], tenofowir). W przypadku jednoczesnego podawania leniolisibu 1,4-krotnie zwiększył ekspozycję na furosemid. Należy unikać jednoczesnego stosowania leniolisibu z produktami leczniczymi będącymi substratami OAT3 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. metotreksatem).

Substraty UDP-glukuronylotransferazy (UGT) 1A1

W warunkach *in vitro* leniolisib jest inhibitorem UGT1A1 i chociaż nie oczekuje się istotnych interakcji klinicznych, należy unikać jednoczesnego podawania leniolisibu z substratem UGT1A1 (np. irynotekanem).

Antykoncepcja hormonalna

Podanie leniolisibu z pojedynczą dawką doustnego środka antykoncepcyjnego zawierającego etynyloestradiol i lewonorgestrel zwiększyło ekspozycję na etynyloestradiol o około 30% bez wpływu na ekspozycję na lewonorgestrel. Jest mało prawdopodobne, by zwiększenie ekspozycji na etynyloestradiol zmniejszyło skuteczność złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego zawierającego etynyloestradiol i lewonorgestrel.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji były prowadzone tylko z udziałem osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować wysoce skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia produktem leczniczym Joenja i przez 1 tydzień po przyjęciu jego ostatniej dawki. W oparciu o dane z badań na zwierzętach leniolisib może wykazywać szkodliwy wpływ na płód (patrz punkt 5.3). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Joenja należy sprawdzić, czy pacjentka w wieku rozrodczym nie jest w ciąży.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania leniolisibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3). Produkt Joenja nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących wysoce skutecznych metod antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy leniolisib i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie leniolisibu do mleka (szczegółowe informacje, patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Podczas leczenia produktem Joenja należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Dane dotyczące wpływu na płodność u ludzi nie są dostępne. Badania na zwierzętach wykazały wpływ na męskie narządy rozrodcze (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Leniolisib nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane, które były najczęściej zgłaszane podczas leczenia leniolisibem, to ból głowy (32%), wymiotowanie (16%), zwiększenie masy ciała (13%) oraz łysienie (11%). Dane z badań laboratoryjnych przeprowadzonych w ramach badań klinicznych wskazały, że u 33% pacjentów doszło do obniżenia liczby neutrofili.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania leniolisibu było oceniane u 38 pacjentów nastoletnich i dorosłych z APDS, którzy brali udział w kontrolowanej placebo części badania 2201 oraz badaniu dotyczącym bezpieczeństwa prowadzonym metodą otwartej próby. Trzydziestu siedmiu z 38 pacjentów przyjmowało doustnie leniolisib w dawce 70 mg dwa razy na dobę przez co najmniej 60 tygodni. U 84% pacjentów okres ekspozycji na lek wyniósł 108 tygodni lub więcej. Mediana czasu trwania leczenia leniolisibem wynosiła około 4 lat. U 10 pacjentów okres ekspozycji na lek wyniósł ponad 5 at.

Poniższa lista działań niepożądanych opiera się na doświadczeniach z badań klinicznych oraz danych uzyskanych po dopuszczeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane zostały wymienione w Tabeli 1 według klas narządów i częstości występowania. Kategorie częstości występowania poszczególnych objawów niepożądanych zdefiniowano w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej kategorii częstości występowania działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającą się częstością.

Tabela 1 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów narządowych	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość*	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymiotowanie	Bardzo często
	Dyspepsja	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	Bardzo często
	Atopowe zapalenie skóry**	Często
	Wysypka	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Często
Badania diagnostyczne	Masa ciała zwiększona	Bardzo często
	Liczba neutrofili obniżona	Bardzo często

*Nadwrażliwość: w tym swędzenie, zaczerwienienie skóry, pokrzywka, wysypka, trudności w oddychaniu lub przełykaniu (na podstawie informacji uzyskany po dopuszczeniu produktu leczniczego Joenja do obrotu)

**Atopowe zapalenie skóry: w tym atopowe zapalenie skóry i wyprysk

Opis wybranych działań niepożądanych

Liczba neutrofili obniżona

U siedmiu (33%) pacjentów stosujących leniolisib bezwzględna liczba neutrofili (ang. absolute neutrophil count, ANC) wyniosła przejściowo między 500 a 1500 komórek/ μ l. U żadnego z pacjentów ANC nie wyniosła < 500 komórek/ μ l ani nie odnotowano zakażeń związanych z neutropenią.

Odnotowano jeden przypadek spadku liczby neutrofili stopnia 3, który został uznany za związany z leniolisibem.

Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości zostały zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu leczniczego Joenia do obrotu.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych 13 pacjentów w wieku 12–17 lat było leczonych leniolisibem. Oczekuje się, że częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak u osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania pacjent musi być monitorowany pod kątem oznak toksyczności (patrz punkt 4.8). Leczenie przedawkowania leniolisibu polega na zastosowaniu ogólnych środków podtrzymujących, w tym monitorowaniu parametrów życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunostymulujące, inne leki immunostymulujące, kod ATC: L03AX22

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Leniolisib selektywnie hamuje PI3Kδ poprzez blokowanie aktywnego miejsca wiązania PI3Kδ. Warianty nabycia funkcji w genie kodującym podjednostkę katalityczną p110δ (co wywołuje APDS1) lub warianty utraty funkcji w podjednostce regulatorowej p85α (co wywołuje APDS2) prowadzą do nadaktywnej sygnalizacji PI3Kδ i w konsekwencji zwiększenia produkcji (3,4,5)-trisfosforanu fosfatydyloinozytolu i fosforylowanej kinazy białkowej B (pAkt). Poprzez hamowanie PI3Kδ, a tym samym zmniejszanie produkcji PIP3, zmniejsza się nadaktywność szlaku Akt / ssaczego celu rapamycyny (ang. mammalian target of rapamycin, mTOR), a następnie normalizują się niedobory i rozregulowanie populacji limfocytów B i T.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność leniolisibu była oceniana w badaniu 2201 – 12-tygodniowym, randomizowanym, zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy II/III prowadzonym z udziałem 31 pacjentów z potwierdzonym występowaniem związanego z APDS patogenicznego wariantu w *PIK3CD* lub *PIK3R1*. Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 do stosowania leniolisibu w dawce 70 mg albo placebo dwa razy na dobę. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów została przedstawiona w Tabeli 2.

Tabela 2 Wyjściowa charakterystyka demograficzna i związana z chorobą (badanie 2201)

Charakterystyka demograficzna i związana z chorobą	Leniolisib 70 mg (N = 21)	Placebo (N = 10)
Charakterystyka demograficzna		
Średni wiek¹ (w latach) (SD)	22,2 (10,00)	26,7 (13,43)
Kategorie wiekowe		
<18, n (%)	8 (38)	4 (40)
(Min, maks)	(12, 17)	(15, 17)
≥18, n (%)	13 (62)	6 (60)
(Min, maks)	(18, 54)	(18, 48)
Płeć, n (%)		
Mężczyzna	11 (52)	4 (40)
Kobieta	10 (48)	6 (60)
Rasa, n (%)		
Azjatycka	1 (5)	1 (10)
Czarna	1 (5)	1 (10)
Biała	18 (86)	7 (70)
Inna	1 (5)	1 (10)
Grupa etniczna, n (%)		
Hiszpanie lub Latynosi	0	1 (10)
Inne grupy etniczne	14 (67)	7 (70)
Nie podano	7 (33)	2 (20)
Charakterystyka związana z chorobą		
APDS 1 (wariant <i>PIK3CD</i>), n (%)	16 (76)	9 (90)
APDS 2 (wariant <i>PIK3R1</i>), n (%)	5 (24)	1 (10)
Jednoczesne stosowanie glikokortykosteroidów, n (%)	12 (57)	6 (60)
Jednoczesne stosowanie immunoglobuliny G (IgG), n (%)	14 (67)	7 (70)
Uprzednie stosowanie rapamycyny/sirolimusu, n (%)	4 (19)	3 (30)

SD – standardowe odchylenie (ang. standard deviation)

¹Wiek od Dnia -4 badania do przyjęcia pierwszej dawki.

U pacjentów występowała limfoproliferacja węzłowa i/lub pozawęzłowa, mierzona wskaźnikową zmianą węzła wybraną zgodnie z metodologią Cheson w TK lub RM, oraz wyniki kliniczne i objawy zgodne z APDS (np. historia powtarzających się zakażeń uszno-zatokowo-płucnych, dysfunkcja narządów). Inhibitory mTOR i inhibitory PI3Kδ (selektywne lub nieselektywne) były zabronione w ciągu 6 tygodni od wizyty początkowej i przez cały czas trwania badania. Ponadto pacjenci leczeni wcześniej lekami zmniejszającymi liczbę limfocytów B (np. rytuksymabem) w ciągu 6 miesięcy od punktu wyjściowego zostali wykluczeni z badania, chyba że bezwzględna liczba limfocytów B we krwi była prawidłowa. Stosowanie środków zmniejszających liczbę limfocytów B w czasie badania było zabronione.

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności była poprawa limfoproliferacji mierzona zmianą w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie limfadenopatii mierzona przekształconą za pomocą logarytmu dziesiętnego sumą iloczynu średnic (ang. sum of product diameters, SPD) zmian wskaźnikowych oraz normalizacja immunofenotypu mierzona odsetkiem naiwnych limfocytów B wśród wszystkich limfocytów B. Tabela 3 prezentuje wyniki dla punktów pierwszorzędownych.

Tabela 3 Analiza pierwszorzędowa zmiany od punktu wyjściowego w Tygodniu 12 (Dzień 85)

	Leniolisib (N = 21)	Placebo (N = 10)
Przekształcona za pomocą logarytmu dziesiętnego SPD zmian wskaźnikowych (z wyłączeniem pacjentów z brakiem zmian w punkcie wyjściowym)^a		
n ^b	18	8
Średnia w punkcie wyjściowym (SD)	3,03 (0,42)	3,05 (0,39)
Zmiana od punktu wyjściowego, średnia LS (SE)	-0,30 (0,04)	-0,06 (0,06)
Różnica vs. placebo (95% CI)		-0,24 (-0,37, -0,11)
wartość p		0,0012
Odsetek naiwnych limfocytów B spośród wszystkich limfocytów B (pacjenci z naiwnymi limfocytami B na poziomie <48% w punkcie wyjściowym)^c		
n ^d	8	5
Średnia w punkcie wyjściowym ^e (SD)	27,16 (13,16)	30,51 (7,97)
Zmiana od punktu wyjściowego, średnia LS (SE)	34,76 (3,08)	-5,37 (3,95)
Różnica vs. placebo (95% CI)		40,13 (28,51, 51,75)
wartość p		<0,0001

CI = przedział ufności (ang. confidence interval); SD = standardowe odchylenie (ang. standard deviation); SE = błąd standardowy (ang. standard error); SPD = suma iloczynów średnic (ang. sum of product diameters); vs. = versus; średnia LS = średnia najmniejszych kwadratów (ang. least-squares mean)

Ważne: średnią zmianę LS od wartości wyjściowej, różnicę w średniej zmianie LS od wartości wyjściowej między leniolisibem a placebo oraz jej wartość p uzyskano z modelu analizy kowariancji z leczeniem jako efektem stałym, a przekształconą za pomocą logarytmu dziesiętnego SPD jako kowariantem. Zastosowanie zarówno glikokortykoidów oraz Ig (IV) na etapie wyjściowym uwzględniono jako kowarianty kategoryczne (tak/nie).

^aZmianę wielkości zmiany wskaźnikowej mierzono przy użyciu przekształconej za pomocą logarytmu dziesiętnego SPD największych węzłów chłonnych (maksymalnie 6) zidentyfikowanych zgodnie z kryteriami Cheson w badaniu TK/RM.

^bZ analizy wykluczono 2 pacjentów z każdej grupy leczenia z powodu odstępstw od protokołu i 1 pacjenta otrzymującego leniolisib, u którego zmiana wskaźnikowa zidentyfikowana w punkcie wyjściowym zniknęła w całości.

^cTylko pacjenci z obniżonym odsetkiem naiwnych limfocytów B na początku badania (zdefiniowanym jako poniżej 48%, który to jest najniższą wartością we wszystkich grupach wiekowych w literaturze) zostali uwzględnieni w analizie.

^dZ analizy wykluczono 2 pacjentów z każdej grupy leczenia z powodu odstępstw od protokołu, 5 pacjentów otrzymujących leniolisib i 3 pacjentów otrzymujących placebo, u których odsetek naiwnych limfocytów B był większy lub równy 48% na początku badania, 5 pacjentów przyjmujących leniolisib, u których nie wykonano pomiaru w Dniu 85, oraz 1 pacjenta otrzymującego leniolisib, u którego nie wykonano pomiaru w punkcie wyjściowym.

^eWartość wyjściową zdefiniowano jako średnią arytmetyczną wartości w punkcie wyjściowym i wartości w Dniu 1, jeśli obie były dostępne, a jeśli brakowało którejkolwiek z wartości, użyto wartości istniejącej.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek przedstawienia wyników badań z zastosowaniem leniolisibu w jednej lub większej liczbie podgrup populacji pediatrycznej z APDS (informacje o stosowaniu u pacjentów pediatrycznych, patrz punkt 4.2).

Wyjątkowe okoliczności

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnych informacji dotyczących tego leku.

Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne leniolisibu były badane z udziałem zdrowych uczestników oraz dorosłych i nastoletnich pacjentów z APDS. Oczekuje się, że stężenie leku w stanie stacjonarnym zostanie osiągnięte po około 2–3 dniach leczenia leniolisibem. Właściwości farmakokinetyczne leniolisibu w grupie uczestników zdrowych oraz pacjentów z APDS są podobne.

Wchłanianie

W kontrolowanym placebo badaniu ze wzrastającą pojedynczą dawką i wielokrotnymi dawkami leniolisib był szybko wchłaniany na czczo u zdrowych uczestników, z medianą czasu do maksymalnego stężenia w osoczu (t_{max}) wynoszącą około 1 godziny po podaniu dawki. Wartość T_{max} była niezależna od dawki i nie zmieniała się po wielokrotnym podaniu doustnym.

Wpływ pokarmu

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 70 mg leniolisibu z wysokotłuszczowym posiłkiem opóźniło szybkość wchłaniania (T_{max}) o 3 godziny (od 0,64 h [na czczo] do 3,51 h [po posiłku]) i zmniejszyło C_{max} średnio o 41%, ale nie zmniejszyło stopnia wchłaniania (pole pod krzywą [ang. area under curve, AUC]). Nie przewiduje się, aby wpływ pokarmu na wchłanianie leniolisibu był klinicznie istotny (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Ogólnoustrojowy spadek stężenia leniolisibu w osoczu w czasie jest dwuwykładniczy, co wskazuje na opóźnienie dystrybucji do tkanek obwodowych. Pozorna końcowa eliminacja $t_{1/2}$ wynosi około 10 godzin (szacunek na podstawie wypłukiwania leku w stanie stacjonarnym). Mediana doustnej objętości dystrybucji podczas fazy końcowej wynosiła od 33 l do 57 l, co wskazuje na to, że leniolisib ma umiarkowaną do niskiej objętość dystrybucji. U ludzi stosunek *in vitro* krew/osocze wynosi 0,643.

Biotransformacja

Leniolisib był w 60% metabolizowany przez wątrobę, z CYP3A4 jako najbardziej dominującym enzymem zaangażowanym (95,4%) w pierwotny metabolizm oksydacyjny leniolisibu, z niewielkim udziałem innych enzymów (3,5% CYP3A5, 0,7% CYP1A2 oraz 0,4% CYP2D6). Silna aktywność rekombinowanego CYP1A1 sugeruje możliwy udział tego enzymu w biotransformacji leniolisibu w tkankach pozawątrobowych. Wydzielanie jelitowe przez BCRP oraz pozawątrobowy CYP1A1 nie mogą być wykluczone jako drogi wydalania.

Eliminacja

Bilans masowy doustnej dawki 70 mg ^{14}C -leniolisibu wynosił 92,5% (odchylenie standardowe: 2,3%) 168 godzin po podaniu dawki (rano Dnia 8).

^{14}C -leniolisib był wydalany głównie z kałem (67,0%), podczas gdy wydalanie z moczem wynosiło około 25,5%. Około 70% ^{14}C -leniolisibu zostało odzyskane w ciągu 48 godzin. Podczas dawkowania dwa razy na dobę w odstępie około 12 godzin leniolisib kumuluje się około 1,4-krotnie, osiągając stan stacjonarny (zakres od 1,0 do 2,2), zgodnie z efektywnym okresem półtrwania ($t_{1/2}$) wynoszącym około 7 godzin.

Linearność/nelinearność

Analiza proporcjonalności dawek ogólnoustrojowej ekspozycji na lek (AUC i maksymalne stężenie w osoczu [C_{max}]) wskazuje, że farmakokinetyka leniolisibu jest liniowa zarówno w odniesieniu do dawki (od 20 do 140 mg dwa razy na dobę i pojedyncze dawki od 10 do 400 mg/dobę), jak i czasu.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Farmakodynamikę *ex vivo* leniolisibu (odsetek pAkt-dodatnich limfocytów B) oceniano indywidualnie przy dawkach 10, 30 i 70 mg podawanych dwa razy na dobę przez 4 tygodnie dla każdego poziomu dawki u pacjentów z APDS. W badanym zakresie dawek wyższe stężenia leniolisibu w osoczu były ogólnie związane z większą redukcją liczby pAkt-dodatnich limfocytów B, a wyższe dawki były związane z nieco większą szczytową, jak również bardziej trwałą redukcją. Szacuje się, że leczenie leniolisibem w dawce 70 mg dwa razy na dobę w stanie stacjonarnym powoduje uśrednioną w czasie redukcję liczby pAkt-dodatnich limfocytów B o około 80%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Skutki obserwowane w badaniach dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym dotyczyły głównie układu hemolimfopoetycznego i były związane z immunomodulacyjnymi właściwościami leniolisibu oraz przewodem pokarmowym myszy, szczurów i małp. Leniolisib powodował zubożenie/zmniejszenie aktywności tkanek limfoidalnych i hamował odpowiedź przeciwciał zależną od limfocytów T (ang. T cell dependent antibody response, TDAR) u szczurów. W wyniku immunosupresji zaobserwowano wzrost oportunistycznych zakażeń skóry (u szczurów) i toksyczności żołądkowo-jelitowej (tj. zapalenia/zakażenia u myszy i małp), co prowadziło do ciężkiej biegunki i wymiotów (tylko u małp). Przy wartościach NOAEL u szczurów i małp w badaniach toksyczności przewlekłej łączna ekspozycja osocza u samców/samic ($AUC_{0-24h,u}$) była podobna do ekspozycji u ludzi przy dawce terapeutycznej.

Genotoksyczność i rakotwórczość

W badaniach genotoksyczności leniolisib nie wykazywał potencjału mutagennego, klastogennego ani aneugenicznego. W badaniach toksyczności dawek powtarzanych nie stwierdzono oznak potencjału rakotwórczego (np. hiperplazji/neoplazji). Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach w celu oceny potencjału rakotwórczego leniolisibu.

Toksyczność reprodukcyjna i rozwojowa

W 26-tygodniowym badaniu na szczurach niższa masa gruczołu krokowego korelowała ze zmniejszonym wydzielaniem widocznym pod mikroskopem. W tym badaniu i w 10-tygodniowym badaniu prowadzonym na młodych szczurach niższa masa jąder i najądrzy oraz niższa liczba plemników były związane ze zmniejszeniem nabłonka germinального i okrągłych spermatydów oraz utratą spermatocytów. Te wyniki histologiczne wystąpiły odpowiednio przy 90 i ≥ 40 mg/kg/dzień (co odpowiada 2,4- i 1,5-krotności maksymalnej dawki zalecanej u ludzi na podstawie AUC). Nie stwierdzono wpływu na płodność samców ani samic ani na zdolności reprodukcyjne szczurów w dawkach do 90 mg/kg/dzień (co odpowiada od 2,4- do 3,8-krotności maksymalnej dawki zalecanej u ludzi na podstawie AUC).

Badania rozwoju embrionalnego i płodowego u szczurów i królików wykazały mikroftalmię, a także zmniejszony rozmiar oczodołu (szczury i króliki) oraz anoftalmię (tylko u szczurów) przy najwyższych poziomach dawek (odpowiednio 120 i 100 mg/kg/dobę). U królików odnotowano również aglosję od dawki 30 mg/kg/dobę. Wartości NOAEL w przypadku rozwoju embrionalno-płodowego wynosiły 30 mg/kg/dobę u szczurów i 10 mg/kg/dobę u królików, co odpowiada odpowiednio około 1,7- i 0,1-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi na podstawie AUC. W związku z tym, na podstawie przedstawionych danych można stwierdzić, że leniolisib jest teratogeny u szczurów i królików i może stanowić potencjalne ryzyko kliniczne.

W badaniu toksyczności rozwojowej prowadzonym na szczurach przed i po urodzeniu reakcje niepożądane związane z potomstwem w okresie przed odsadzeniem, objawiające się zmniejszoną przeżywalnością młodych i utrzymującą się niższą masą ciała młodych w trakcie odsadzania, zaobserwowano przy dawkach podawanych matce na poziomie 90 mg/kg/dobę. Leniolisib wykryto we wszystkich próbkach pobranych w badaniu laktacji, przy czym stężenie leniolisibu wzrastało zależnie od dawki, osiągając poziom 2–3 razy wyższy niż stężenie w osoczu matki przy dawce 10–30 mg/kg/dobę.

W 10-tygodniowym badaniu na młodych szczurach, rozpoczętym u 7-dniowych zwierząt, odnotowano wzrost śmiertelności w okresie przed odsadzeniem przy dawce 90 mg/kg/dobę (poziomy AUC mierzone po pierwszej dawce były 9,5-krotnie wyższe niż przy maksymalnej dawce zalecanej u ludzi).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna (E460)
Hypromeloza (E464)
Glikolan sodowy skrobi (typ A)
Stearynian magnezu (E572)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty jednowodny (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Talk (E553b)
Glikol polietylenowy (E1521)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości z aluminiowym uszczelnieniem indukcyjnym i polipropylenową zakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dziecko.

Każde opakowanie zawiera 1 butelkę, w której znajduje się 60 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

Niewykorzystany produkt leczniczy lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2034/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka produktu leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny (ang. marketing authorisation holder, MAH) podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14(8) rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): W celu dalszej oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leniolisibu w leczeniu zespołu aktywowanej kinazy 3-fosfatydyloinozytolu delta (ang. activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome, APDS) u osób dorosłych i nastolatków w wieku 12 lat i starszych o masie ciała wynoszącej co najmniej 45 kg podmiot odpowiedzialny będzie prowadził nieinterwencyjne badanie przy użyciu rejestru pacjentów, gromadząc informacje na temat punktów kluczowych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.	Co roku (w ramach corocznej ponownej oceny) Końcowy raport z badania klinicznego (ang. Clinical Study Report, CSR) po 10-letnim okresie obserwacji
W celu zagwarantowania odpowiedniego monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leniolisibu w leczeniu osób dorosłych i nastolatków z APDS w wieku 12 lat i starszych o masie ciała wynoszącej co najmniej 45 kg podmiot odpowiedzialny będzie co roku przedstawiał wszelkie nowe informacje na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leniolisibu.	Co roku (w ramach corocznej ponownej oceny)

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Joenja, 70 mg, tabletki powlekane
leniolisib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera fosforan leniolisibu odpowiadający 70 mg leniolisibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera również laktozę jednowodną. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROG(I) PODANIA

Podanie doustne
Tabletki należy połykać w całości. Tabletek nie należy dzielić, kruszyć ani rozgryzać i żuć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2034/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Joenja, 70 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH WEWNĘTRZNYCH ETYKIETA NA BUTELCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Joenja, 70 mg, tabletki powlekane
leniolisib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera fosforan leniolisibu odpowiadający 70 mg leniolisibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera również laktozę jednowodną.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA
--

Tabletka powlekana
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROG(I) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI
--

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2034/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Nie dotyczy.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Joenia, 70 mg, tabletki powlekane leniolisib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem lub podaniem dziecku leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Joenia i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Joenia
3. Jak przyjmować lek Joenia
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Joenia
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Joenia i w jakim celu się go stosuje

Substancją aktywną leku Joenia jest leniolisib – lek należący do grupy tzw. leków immunostymulacyjnych (leków, które zwiększają możliwości układu immunologicznego, czyli naturalnego układu obronnego organizmu, do walki z zakażeniami i chorobami).

Lek Joenia jest stosowany w leczeniu zespołu aktywowanej kinazy 3-fosfatydyloinozytolu delta u osób dorosłych i nastolatków w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 45 kg. U osób z APDS układ immunologiczny nie działa prawidłowo, przez co nie mogą one walczyć z zakażeniami.

Substancja czynna zawarta w produkcie Joenia, leniolisib, blokuje aktywację białka o nazwie kinaza 3-fosfatydyloinozytolu delta (ang. phosphoinositide 3-kinase delta, PI3Kδ), które bierze udział w regulowaniu działania układu odpornościowego. U pacjentów z APDS białko PI3Kδ wykazuje nadmierną aktywność. Poprzez blokowanie nadmiernej aktywności PI3Kδ leniolisib pomaga unormować działanie układu odpornościowego, przez co może potencjalnie spowalniać progresję choroby.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Joenia

Kiedy nie przyjmować leku Joenia

- jeśli pacjent ma uczulenie na leniolisib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 „Zawartość opakowania i inne informacje”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

W przypadku wystąpienia objawów choroby podczas stosowania leku Joenja należy poinformować o tym lekarza.

U pacjentów przyjmujących inhibitory PI3Kδ w trakcie leczenia chorób innych niż APDS występowały poważne, czasami prowadzące do zgonu zakażenia, ciężkie reakcje skórne (wysypka, swędzenie, łuszczenie się skóry), problemy z oddychaniem, ciężka biegunka lub zapalenie (stan zapalny) jelita grubego i problemy z wątrobą. Te ciężkie działania niepożądane nie zostały zgłoszone w czasie badań klinicznych dotyczących leku Joenja.

Dzieci i młodzież

Leku Joenja nie należy podawać dzieciom poniżej 12 lat lub o masie ciała poniżej 45 kg, gdyż nie został on przebadany w tej populacji.

Joenja a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków, ponieważ nie należy przyjmować ich razem z lekiem Joenja:

Następujące leki mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku Joenja poprzez zwiększanie jego stężenia we krwi:

- kobicystat, elwitegrawir, indynawir, lopinawir, rytonawir, sakwinawir, typranawir – stosowane w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus, HIV);
- kurkumina – lek ziołowy stosowany w przypadku stanów zapalnych;
- cyklosporyną – stosowana w zapobieganiu odrzucenia przeszczepionego narządu;
- danoprewir, ombitaswir, parytaprewir – stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV);
- itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol – stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych;
- telitromycyna, troleandomycyna – stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych.

Następujące leki mogą osłabiać działanie leku Joenja poprzez zmniejszanie jego stężenia we krwi:

- leki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego (leki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego na bazie aluminium, magnezu i wapnia, wodorowęglan sodu) – stosowane w leczeniu zgagi lub niestrawności spowodowanych nadmiarem kwasu żołądkowego (patrz punkt 3 „Jak przyjmować lek Joenja”);
- awazymib – stosowany w leczeniu odkładania się blaszki miażdżycowej z cholesterolu w tętnicach;
- bozentan – stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary artery hypertension, PAH);
- karbamazepina, fenobarbital, fenytoina – stosowane w leczeniu padaczki;
- efawirenz, etrawiryna – stosowane w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV);
- mitotan – stosowany w leczeniu przeciwnowotworowym;
- modafinil – stosowany w leczeniu nadmiernej senności w ciągu dnia (narkolepsji);
- nafcylina, ryfabutyna, ryfampina – stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych;
- dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) – lek ziołowy stosowany w przypadku depresji i problemów ze snem.

Lek Joenja może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych następujących leków poprzez zwiększanie ich stężenia we krwi:

- adefowir – stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV);
- barycystynib – stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów;
- benzylopenicylina (penicylina G), cefaklor, ceftizoksym, cyprofloksacyna – stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych;
- bumetanid, furosemid – stosowane w celu usunięcia soli (sodu) i wody z organizmu;
- famatodyna – stosowana w celu zapobiegania oraz leczenia zgagi lub niestrawności spowodowanych nadmiarem kwasu żołądkowego;
- irynotekan – stosowany w leczeniu raka okrężnicy lub odbytnicy;
- letermowir – stosowany w celu zapobiegania zakażeniom wirusem cytomegalii (ang. cytomegalovirus, CMV);
- metotreksat – stosowany w leczeniu przeciwnowotworowym;
- karboksylan oseltamiwiru – stosowany w leczeniu zakażeń wirusem grypy;
- rozuwastatyna, pitawastatyna – stosowane w celu obniżania poziomu cholesterolu we krwi.
- tenofowir – stosowany w leczeniu zakażeń HBV oraz HIV.

W razie wątpliwości związanych z powyższymi zaleceniami należy zwrócić się do lekarza.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Przed rozpoczęciem stosowania przez pacjentkę leku Joenja lekarz wykona test, aby sprawdzić, czy jest ona w ciąży.

Ciąża

Lek Joenja nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży. Badania na zwierzętach sugerują, że ten lek może mieć szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko. Nie ma żadnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania tego leku u kobiet w ciąży.

Lek Joenja nie jest zalecany do stosowania przez kobiety w wieku rozrodczym, chyba że stosują wysoce skuteczne metody antykoncepcji w czasie leczenia oraz będą to robić przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki leku Joenja. O odpowiednich metodach antykoncepcji można porozmawiać z lekarzem.

W przypadku podejrzenia ciąży po rozpoczęciu leczenia lekiem Joenja należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Karmienie piersią

Podczas przyjmowania leku Joenja nie należy karmić piersią. W przypadku karmienia piersią lub planowania rozpoczęcia karmienia piersią należy powiedzieć o tym lekarzowi przed przyjęciem leku. Nie wiadomo, czy lek Joenja może przenikać do mleka matki ani czy miałoby to wpływ na dziecko.

Wpływ na płodność

Dane dotyczące wpływu na płodność u ludzi nie są dostępne. Badania na zwierzętach sugerują, że lek Joenja może wpływać na płodność mężczyzn. Przed przyjęciem leku należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten lek nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Joenja zawiera laktozę jednowodną

Jeśli pacjent dowiedział się od lekarza, że nie toleruje pewnych cukrów, przed przyjęciem tego leku powinien skontaktować się ze swoim lekarzem.

Lek Joenja zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za zasadniczo „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Joenja

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zalecana dawka to

Jedna tabletką 70 mg dwa razy na dobę z około 12-godzinnym odstępem u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat lub starszych, o masie ciała powyżej 45 kg.

Jeśli w ciągu 1 godziny od przyjęcia tabletki dojdzie do wymiotów, należy natychmiast przyjąć kolejną tabletkę. Jeśli do wymiotów dojdzie po ponad godzinie od przyjęcia tabletki, należy przyjąć kolejną tabletkę o zwykłej porze.

Lek Joenja jest przeznaczony do stosowania doustnego. Ten lek można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Tabletki należy połykać w całości. Tabletek nie należy dzielić, kruszyć ani rozgryzać i żuć.

Pacjenci stosujący leki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego powinni przyjmować je 2 godziny przed lub 2 godziny po przyjęciu leku Joenja. Lek Joenja może wchodzić w interakcje z innymi lekami (patrz punkt 2 „Joenja a inne leki”).

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Joenja

W przypadku przyjęcia większej dawki leku należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym oddziałem ratunkowym w celu uzyskania porady. Należy mieć wówczas przy sobie butelkę oraz tę ulotkę, aby móc łatwo wyjaśnić, jaki lek został przyjęty.

Pominięcie przyjęcia leku Joenja

W przypadku nieprzyjęcia leku Joenja o stałej porze należy jak najszybciej przyjąć dawkę. Jeśli od standardowej pory przyjęcia leku minęło ponad 6 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Należy odczekać i przyjąć kolejną tabletkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Joenja

Nie należy przerywać przyjmowania tego leku, jeśli nie zostało to zalecone przez lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą występować z następującymi częstościami:

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 osobę na 10)

- ból głowy;
- wymiotowanie;
- utrata włosów;
- zwiększona masa ciała;

- obniżenie liczby neutrofili (rodzaj białych krwinek).

Często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 osobę na 10)

- dyspepsja (niestrawność);
- wysypka;
- atopowe zapalenie skóry (swędząca, czerwona i sucha skóra u osób skłonnych do alergii);
- zmęczenie.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- reakcje alergiczne (nadwrażliwość), w tym swędzenie, zaczerwienienie skóry, pokrzywka, wysypka, trudności w oddychaniu lub przełykaniu.

Dodatkowe działania niepożądane u młodzieży

W badaniach klinicznych dotyczących leku Joenja obserwowano podobne działania niepożądane u pacjentów nastoletnich i dorosłych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Joenja

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten produkt medyczny nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Joenja

- Substancją czynną leku jest leniolisib. Każda tabletka powlekana zawiera fosforan leniolisibu odpowiadający 70 mg leniolisibu.
- Pozostałe składniki to laktoza jednowodna, celuloza mikrokryształiczna (E460), hypermeloza (E464), glikolan sodowy skrobi(typ A), stearynian magnezu (E572), krzemionka koloidalna bezwodna (E551), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty jednowodny (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), talk (E553b), glikol polietylenowy (E1521) (patrz punkt 2 „Lek Joenja zawiera laktozę i sól”).

Jak wygląda lek Joenja i co zawiera opakowanie

Powlekane tabletki Joenja 70 mg są żółte, owalne, obustronnie wypukłe, o ściętej krawędzi z wytłoczonym symbolem „70” po jednej stronie i „LNB” po drugiej stronie.

Każde opakowanie zawiera 1 butelkę, w której znajduje się 60 tabletek.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku.

Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS IV

**WNIOSKI DOTYCZĄCE PRZYZNANIA POZWOLENIA ZGODNIE Z PROCEDURĄ
DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH PRZEDSTAWIONE PRZEZ
EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW**

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **przyznania pozwolenia zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach**

Po rozpatrzeniu wniosku CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka jest korzystny i zaleca przyznanie pozwolenia zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.