

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Joenja 70 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém fosfato de leniolisib equivalente a 70 mg de leniolisib.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 241,16 mg de lactose monoidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película de cor amarela, de forma oval, biconvexo, com bordos biselados, com a gravação «70» numa das faces e «LNB» na outra e com aproximadamente 16 mm de comprimento, 6,3 mm de largura e 6,0 mm de espessura.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Joenja é indicado para o tratamento da síndrome de fosfoinosítídeo 3-quinase delta ativada (APDS) em adultos e adolescentes de idade igual ou superior a 12 anos e com peso igual ou superior a 45 kg.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem de ser iniciado por um médico com experiência na gestão de imunodeficiências primárias.

Posologia

A dose recomendada é de 70 mg de leniolisib, duas vezes por dia, com um intervalo de aproximadamente 12 horas. Joenja é indicado em adultos e adolescentes de idade igual ou superior a 12 anos e com peso igual ou superior a 45 kg.

O tratamento deve ser mantido enquanto for observado um benefício ou até ocorrer toxicidade inaceitável.

Dose em falta

Caso se esqueça de tomar uma dose e tiverem passado mais de 6 horas desde a hora da toma, o doente não deve tomar a dose em falta, devendo tomar a dose seguinte à hora prevista.

Se vomitar no espaço de 1 hora após tomar leniolisib, o doente deve tomar outro comprimido de leniolisib logo que possível. Se vomitar mais de 1 hora após a toma, o doente não deve tomar uma dose adicional.

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e eficácia de leniolisib em crianças com menos de 12 anos de idade ou com peso inferior a 45 kg não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Idosos

Não existem dados sobre doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Não são recomendadas alterações à dose em doentes idosos.

Compromisso renal

Leniolisib não foi estudado em doentes com compromisso renal (clearance da creatinina (ClCr) de 15–89 ml/min). Não são recomendadas alterações à dose em doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

Leniolisib não foi estudado em doentes com compromisso hepático. Não se recomenda o uso de leniolisib em doentes com compromisso hepático moderado a grave (classe B ou C de Child-Pugh).

Modo de administração

Via oral.

Joenja pode ser tomado com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros. Não parta, esmague nem mastigue os comprimidos.

Agentes redutores do ácido gástrico

Para doentes que façam tratamento crónico com antiácidos de ação local, o antiácido deve ser tomado 2 horas antes ou 2 horas depois da administração de leniolisib (ver secção 4.5).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Acontecimentos adversos relacionados com o sistema imunitário

Observaram-se acontecimentos adversos graves e por vezes fatais relacionados com o sistema imunitário, tais como infeções graves, reações adversas cutâneas graves, pneumonite, diarreia/colite grave e hepatotoxicidade em doentes que estavam a receber outros inibidores de fosfoinosítideo 3-quinase delta (PI3Kδ) para o tratamento de cancro hematológico ou sólido. Estes acontecimentos graves não foram associados ao uso de Joenja em doentes com APDS. Joenja não está aprovado para o tratamento de cancro hematológico ou sólido.

Combinação com inibidores da CYP3A4

A terapêutica concomitante com um inibidor potente do citocromo P450 (CYP3A4) aumentou a exposição a leniolisib. Deve evitar-se o uso concomitante de leniolisib com inibidores potentes do CYP3A4 (ver secção 4.5). Se for necessário o uso de inibidores potentes da CYP3A4, recomenda-se a descontinuação de Joenja 2 dias antes da administração do inibidor da CYP3A4. Joenja pode ser reiniciado 7 dias após a descontinuação do inibidor da CYP3A4.

Combinação com indutores da CYP3A4

O uso concomitante poderá resultar numa redução da exposição a leniolisib e, por conseguinte, numa redução da eficácia de leniolisib. Por essa razão, deve evitar-se o uso concomitante de leniolisib com indutores potentes e moderados da CYP3A4 (ver secção 4.5).

Combinação com inibidores da BCRP

O uso concomitante poderá resultar num aumento da exposição a leniolisib, o que poderia aumentar o risco de reações adversas. Por essa razão, deve evitar-se o uso concomitante de leniolisib com inibidores potentes do transportador da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP) (ver secção 4.5).

Combinação com substratos do transportador aniónico orgânico (OAT)P1B1, do OATP1B3 e da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP)

Quando administrados em combinação, o leniolisib duplicou a exposição sistémica à rosuvastatina. Deve evitar-se o uso concomitante de leniolisib com medicamentos que sejam substratos destes transportadores (ver secção 4.5).

Combinação com substratos do OAT3

No caso de substratos do OAT3 com um índice terapêutico estreito (p. ex., metotrexato), monitorizar os doentes quanto a acontecimentos adversos e considerar ajustes posológicos se não for possível evitar a coadministração (ver secção 4.5).

Substratos da UDP-glucuronosiltransferase (UGT) 1A1

In vitro, leniolisib é um inibidor da UGT1A1 e, embora não se espere uma interação clínica relevante, deve evitar-se a administração concomitante de leniolisib com um substrato da UGT1A1 (ver secção 4.5).

Agentes redutores do ácido gástrico

Para doentes que façam tratamento crónico com antiácidos, o antiácido deve ser tomado 2 horas antes ou 2 horas depois da administração de Joenja (ver secção 4.5).

Toxicidade reprodutiva

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo altamente eficaz durante o tratamento com Joenja e durante 1 semana após a última dose (ver secção 4.6). Não se recomenda a administração de Joenja durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar um método contraceptivo altamente eficaz. Deve verificar-se um eventual estado de gravidez em mulheres com potencial reprodutivo antes do início do tratamento com Joenja.

Excipientes com efeito conhecido

Teor de lactose

Este medicamento contém lactose monoidratada. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido revestido por película, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Medicamentos que afetam a farmacocinética de leniolisib

Inibidores da CYP3A4

Leniolisib é eliminado principalmente através de metabolismo oxidativo (sobretudo hidroxilação e desalquilação) por isoenzimas CYP (predominantemente CYP3A4, 95,4%). Num estudo em adultos saudáveis, a administração concomitante de leniolisib e itraconazol, um inibidor potente da CYP3A4, resultou numa duplicação da exposição a leniolisib. Deve evitar-se o uso concomitante de leniolisib com inibidores potentes da CYP3A4 (p. ex., cobicistate, danoprevir, elvitegravir, indinavir, itraconazol, cetoconazol, lopinavir, ombitasvir, paritaprevir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, tipranavir, troleandomicina, voriconazol) (ver secções 4.4 e 5.2).

Indutores da CYP3A4

Não foram realizados estudos de interação com leniolisib e indutores potentes e moderados da CYP3A4. O uso concomitante poderá resultar numa redução da exposição a leniolisib e, por conseguinte, numa redução da eficácia de leniolisib. Por essa razão, deve evitar-se o uso concomitante de leniolisib com indutores potentes e moderados da CYP3A4 (p. ex., avasimiba, carbamazepina, mitotano, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina, hipericão, bosentano, efavirenz, etravirina, modafinil, nafcilina) (ver secção 4.4).

Inibidores da BCRP

Leniolisib é um substrato dos transportadores da BCRP. Não foram realizados estudos de interação com leniolisib e inibidores potentes da BCRP. O uso concomitante poderá resultar num aumento da exposição a leniolisib, o que poderia aumentar o risco de efeitos adversos. Por essa razão, deve evitar-se o uso concomitante de leniolisib com inibidores potentes da BCRP (p. ex., curcumina, ciclosporina) (ver secção 4.4).

Agentes redutores do ácido gástrico

Leniolisib apresenta uma solubilidade dependente do pH, com uma menor solubilidade em valores de pH mais elevados. Antiácidos de ação local (p. ex., antiácidos à base de magnésio, alumínio e cálcio, bicarbonato de sódio) devem ser tomados 2 horas antes ou 2 horas depois da administração de leniolisib (ver secções 4.2 e 4.4).

Medicamentos cuja exposição é alterada por leniolisib

Substratos do OATP1B1, do OATP1B3 e da BCRP

Quando administrados em combinação, o leniolisib duplicou a exposição à rosuvastatina. Deve evitar-se o uso concomitante de leniolisib com medicamentos que sejam substratos de OATP1B1, OATP1B3 e BCRP (p. ex., rosuvastatina, pitavastatina, letermovir).

Substratos do OAT3

Leniolisib é um inibidor do OAT3 e pode aumentar a exposição sistémica a substratos do OAT3 (por exemplo, adefovir, baricitinib, bumetanida, cefaclor, ceftizoxima, ciprofloxacina, famotidina, furosemida, metotrexato, carboxilato de oseltamivir, benzilpenicilina [penicilina G], tenofovir).

Quando administrados em combinação, o leniolisib aumentou a exposição à furosemida em 1,4 vezes. Deve evitar-se o uso concomitante de leniolisib com medicamentos que sejam substratos do OAT3 com um índice terapêutico estreito (p. ex., metotrexato).

Substratos da UDP-glucuronosiltransferase (UGT) 1A1

In vitro, leniolisib é um inibidor da UGT1A1 e, embora não se espere uma interação clínica relevante, deve evitar-se a administração concomitante de leniolisib com um substrato da UGT1A1 (p. ex., irinotecano).

Contraceptivos hormonais

A administração de leniolisib com um contraceptivo oral de dose única contendo etinilestradiol e levonorgestrel aumentou a exposição ao etinilestradiol em aproximadamente 30%, sem efeitos na

exposição ao levonorgestrel. É pouco provável que o aumento da exposição ao etinilestradiol reduza a eficácia de um contraceptivo oral combinado composto por etinilestradiol e levonorgestrel.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção nas mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo altamente eficaz durante o tratamento com Joenja e durante 1 semana após a última dose. Com base nos achados de estudos em animais, leniolisib pode causar danos no feto (ver secção 5.3). Deve verificar-se um eventual estado de gravidez em mulheres com potencial reprodutivo antes do início do tratamento com Joenja.

Gravidez

Não existem dados relativos à utilização de leniolisib em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Joenja não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos altamente eficazes.

Amamentação

Desconhece-se se leniolisib e os seus metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacocinéticos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de leniolisib no leite (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/ lactentes amamentados. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Joenja.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados em seres humanos sobre o efeito de leniolisib na fertilidade. Os estudos em animais revelaram efeitos nos órgãos reprodutores masculinos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de leniolisib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência durante o tratamento com leniolisib foram cefaleia (32%), vómitos (16%), aumento do peso (13%) e alopecia (11%). Com base em dados laboratoriais dos estudos clínicos, 33% dos doentes apresentaram uma redução no número de neutrófilos.

Lista tabelada de reações adversas

A segurança de leniolisib foi avaliada em 38 doentes adolescentes e adultos com APDS que participaram na parte controlada por placebo do Estudo 2201 e num estudo de segurança em regime aberto. Trinta e sete dos 38 doentes receberam leniolisib 70 mg por via oral, duas vezes por dia, durante pelo menos 60 semanas e 84% foram expostos durante um período igual ou superior a 108 semanas. A duração mediana do tratamento com leniolisib foi de aproximadamente 4 anos, e 10 doentes tiveram uma exposição a leniolisib superior a 5 anos.

A lista de reações adversas que se segue baseia-se na experiência de ensaios clínicos e na experiência após a introdução no mercado. As reações adversas na Tabela 1 estão organizadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas do seguinte modo: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequências, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de frequência.

Tabela 1 Reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade*	Desconhecida
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Muito frequentes
Doenças gastrointestinais	Vómitos	Muito frequentes
	Dispepsia	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia	Muito frequentes
	Dermatite atópica**	Frequentes
	Erupção cutânea	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Peso aumentado	Muito frequentes
	Número de neutrófilos diminuído	Muito frequentes

*Hipersensibilidade: incluindo prurido, eritema, urticária, erupção cutânea, dificuldade em respirar ou disfagia (dados provenientes do uso de Joenja após a introdução no mercado)

**Dermatite atópica: incluindo dermatite atópica e eczema

Descrição de determinadas reações adversas

Número de neutrófilos diminuído

Sete (33%) doentes que estavam a receber leniolisib desenvolveram uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN) transitória entre 500 e 1500 células/ μl . Nenhum doente desenvolveu uma CAN < 500 células/ μl e não houve notificações de infeção associada a neutropenia. Foi notificado um caso de número de neutrófilos diminuído de Grau 3 que foi considerado como estando relacionado com leniolisib.

Hipersensibilidade

Foram identificadas reações de hipersensibilidade durante o uso de Joenja após a introdução no mercado.

População pediátrica

Nos ensaios clínicos, foram tratados com leniolisib 13 doentes com idades entre os 12 e os 17 anos. A frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas foram semelhantes aos observados em adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, o doente tem de ser monitorizado quanto a evidência de toxicidade (ver secção 4.8). O tratamento de sobredosagem com leniolisib consiste em medidas de suporte gerais, incluindo a monitorização dos sinais vitais e a observação do estado clínico do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunoestimulantes, outros imunoestimulantes, código ATC: L03AX22

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

Leniolisib inibe seletivamente a PI3K δ bloqueando o local de ligação ativo da PI3K δ . Tanto as variantes com ganho de função no gene que codifica a subunidade catalítica p110 δ (resultando em APDS1) como as variantes com perda de função na subunidade reguladora p85 α (resultando em APDS2) conduzem a uma sinalização hiperativa da PI3K δ , que leva ao aumento da produção de fosfatidilinositol 3,4,5 trisfosfato e da proteína quinase B fosforilada (pAkt) a jusante. Através da inibição da PI3K δ , diminuindo assim a produção de PIP3, reduz-se a hiperatividade da via da Akt/alvo da rapamicina do mamífero (mTOR) a jusante e normalizam-se as deficiências e a desregulação subsequentes das populações das células B e T.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de leniolisib foi avaliada no Estudo 2201, um estudo de fase 2/3 aleatorizado, com duração de 12 semanas, com ocultação e controlado por placebo em 31 doentes com variante patogénica associada a APDS confirmada em *PIK3CD* ou *PIK3RI*. Os doentes foram aleatorizados num rácio de 2:1 para receber leniolisib 70 mg ou placebo duas vezes por dia. Os dados demográficos dos doentes no início do estudo são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 Dados demográficos e características da doença no início do estudo (Estudo 2201)

Dados demográficos e características da doença	Leniolisib 70 mg (N=21)	Placebo (N=10)
Dados demográficos		
Média de idades ¹ (Anos) (DP)	22,2 (10,00)	26,7 (13,43)
Categorias etárias		
<18, n (%) (Mín., Máx.)	8 (38) (12, 17)	4 (40) (15, 17)
≥18, n (%) (Mín., Máx.)	13 (62) (18, 54)	6 (60) (18, 48)
Sexo, n (%)		
Masculino	11 (52)	4 (40)
Feminino	10 (48)	6 (60)
Raça, n (%)		
Asiática	1 (5)	1 (10)
Negra	1 (5)	1 (10)
Branca	18 (86)	7 (70)
Outra	1 (5)	1 (10)
Etnia, n (%)		
Hispânica ou latina	0	1 (10)
Não hispânica ou latina	14 (67)	7 (70)
Não indicada	7 (33)	2 (20)
Características da doença		
APDS 1 (variante <i>PIK3CD</i>), n (%)	16 (76)	9 (90)
APDS 2 (variante <i>PIK3RI</i>), n (%)	5 (24)	1 (10)
Glucocorticoides concomitantes, n (%)	12 (57)	6 (60)
Imunoglobulina G (IgG) concomitante, n (%)	14 (67)	7 (70)
Utilização prévia de rapamicina/sirolimus, n (%)	4 (19)	3 (30)

DP – desvio padrão

¹Idade do doente desde o Dia -4 do estudo até ao início da toma do medicamento

Os doentes apresentavam linfoproliferação ganglionar e/ou extraganglionar, medida por lesão ganglionar índice selecionada segundo a metodologia de Cheson em TC ou RM, bem como achados clínicos e manifestações clínicas compatíveis com APDS (por exemplo, antecedentes de infeções oto-sino-pulmonares repetidas, disfunção orgânica). Foram proibidos os inibidores do mTOR e os inibidores da PI3K δ (seletivos ou não seletivos) nas 6 semanas anteriores ao início do estudo, bem como durante o estudo. Além disso, os doentes tratados, prévia ou atualmente, com agentes depletadores de células B (por exemplo, rituximab) nos 6 meses anteriores ao início do estudo foram excluídos do estudo, a menos que apresentassem uma contagem absoluta normal de linfócitos B no sangue. Os agentes depletadores de células B foram proibidos durante o estudo.

Os parâmetros de avaliação de eficácia coprimários eram uma melhoria na linfoproliferação, medida por uma alteração desde o início do estudo na linfadenopatia medida pela soma do produto dos diâmetros (SPD) das lesões índice transformada por log₁₀, e a normalização do imunofenótipo, medida pela percentagem de células B *naïf* do total de células B. A Tabela 3 apresenta os resultados dos parâmetros de avaliação coprimários.

Tabela 3 Análise primária da alteração desde o início do estudo na Semana 12 (Dia 85)

	Leniolisib (N=21)	Placebo (N=10)
SPD das lesões índice transformada por log₁₀ (excluindo doentes com 0 lesões no início do estudo)^a		
n ^b	18	8
Média no início do estudo (DP)	3,03 (0,42)	3,05 (0,39)
Alteração desde o início do estudo, média MQ (EP)	-0,30 (0,04)	-0,06 (0,06)
Diferença vs. placebo (IC 95%)		-0,24 (-0,37, -0,11)
valor p		0,0012
Percentagem de células B <i>naïf</i> do total de células B (doentes com <48% de células B <i>naïf</i> no início do estudo)^c		
n ^d	8	5
Média no início do estudo ^e (DP)	27,16 (13,16)	30,51 (7,97)
Alteração desde o início do estudo, média MQ (EP)	34,76 (3,08)	-5,37 (3,95)
Diferença vs. placebo (IC 95%)		40,13 (28,51, 51,75)
valor p		<0,0001

IC = intervalo de confiança; DP = desvio padrão; EP = erro padrão; SPD = soma do produto dos diâmetros; vs = *versus*; média MQ = média dos mínimos quadrados

Nota: A alteração da média dos mínimos quadrados desde o início do estudo, a diferença entre leniolisib e placebo na alteração da média dos mínimos quadrados desde o início do estudo e o respetivo valor p foram obtidos de um modelo de análise de covariância com tratamento como efeito fixo e a SPD transformada por log₁₀ do início do estudo como covariante. A utilização de glucocorticoides e Ig IV no início do estudo foi incluída como covariantes categóricas (sim/não).

^aA alteração na dimensão da lesão índice foi medida utilizando a SPD transformada por log₁₀ dos gânglios linfáticos maiores (no máximo 6), identificados segundo os critérios de Cheson em TAC ou imagiologia por ressonância magnética.

^bA análise excluiu 2 doentes de cada grupo de tratamento devido a desvios ao protocolo e 1 doente a receber leniolisib que apresentou resolução completa da lesão índice identificada no início do estudo.

^cApenas foram incluídos na análise doentes com uma percentagem reduzida de células B *naïf* no início do estudo (definida como inferior a 48%, sendo o valor mais baixo em todas as idades na literatura).

^dA análise excluiu 2 doentes de cada grupo de tratamento devido a desvios ao protocolo, 5 doentes a receber leniolisib e 3 doentes a receber placebo com uma percentagem igual ou superior a 48% de células B *naïf* no início do estudo, 5 doentes a receber leniolisib sem medição no Dia 85 e 1 doente a receber leniolisib sem medição no início do estudo.

^eA média no início do estudo é definida como a média aritmética dos valores no início do estudo e no Dia 1, quando estão ambos disponíveis, sendo utilizado, na falta de um deles, o valor existente.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com leniolisib em um ou mais subgrupos da população pediátrica em APDS (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Circunstâncias excecionais

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá anualmente à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de leniolisib foi estudada em indivíduos saudáveis e em doentes adultos e adolescentes com APDS. As concentrações do fármaco no estado estacionário deverão ser alcançadas após aproximadamente 2 a 3 dias de tratamento com leniolisib. A farmacocinética de leniolisib é semelhante entre participantes saudáveis e doentes com APDS.

Absorção

Num estudo controlado por placebo de dose única e doses múltiplas ascendentes em participantes saudáveis, leniolisib foi rapidamente absorvido em jejum, com um tempo mediano até à concentração máxima plasmática ($t_{\text{máx}}$) de cerca de 1 hora após a toma. $T_{\text{máx}}$ revelou ser independente da dose e não sofreu alterações após múltiplas doses por via oral.

Efeito dos alimentos

A coadministração de uma dose única de 70 mg de leniolisib com uma refeição rica em gorduras atrasou a taxa de absorção ($T_{\text{máx}}$) em 3 horas (de 0,64 h [em jejum] para 3,51 h [sem jejum]) e diminuiu a $C_{\text{máx}}$, em média, em 41%, mas não o grau de absorção (área sob a curva [AUC]). Não se prevê que o impacto dos alimentos na absorção de leniolisib seja clinicamente relevante (ver secção 4.2).

Distribuição

O decaimento sistémico da concentração plasmática de leniolisib ao longo do tempo é biexponencial, indicando um decaimento da distribuição para os tecidos periféricos. A aparente eliminação terminal $t_{1/2}$ é de aproximadamente 10 horas (estimativa do *washout* do fármaco no estado estacionário). O volume de distribuição oral mediano durante a fase terminal variou entre 33 l e 57 l, indicando que leniolisib possui um volume de distribuição moderado a baixo. Em seres humanos, o rácio de sangue/plasma *in vitro* é de 0,643.

Biotransformação

Leniolisib foi 60% metabolizado no fígado, sendo CYP3A4 a enzima mais predominante envolvida (95,4%) no metabolismo oxidativo primário de leniolisib, com um contributo menor de outras enzimas (3,5% da CYP3A5, 0,7% da CYP1A2 e 0,4% da CYP2D6). A atividade forte da CYP1A1 recombinante sugere um possível envolvimento desta enzima na biotransformação de leniolisib em tecidos extra-hepáticos. A secreção intestinal pela BCRP e a CYP1A1 extra-hepática não podem ser excluídas como vias de excreção.

Eliminação

O equilíbrio de massa de uma dose oral de 70 mg de ^{14}C -leniolisib foi de 92,5% (desvio padrão: 2,3%) 168 horas após a dose (manhã do Dia 8).

^{14}C -leniolisib foi excretado predominantemente por via fecal (67,0%), ao passo que a excreção por via urinária foi de aproximadamente 25,5%. Aproximadamente 70% do ^{14}C -leniolisib foi recuperado no prazo de 48 horas. Numa posologia de duas vezes por dia com um intervalo de aproximadamente

12 horas, leniolisib acumula-se aproximadamente 1,4 vezes na consecução do estado estacionário (intervalo de 1,0 a 2,2), compatível com uma semivida efetiva ($t_{1/2}$) de aproximadamente 7 horas.

Linearidade/não linearidade

A análise de proporcionalidade da dose da exposição sistêmica ao fármaco (AUC e concentração plasmática máxima [$C_{máx}$]) indica que a farmacocinética de leniolisib é linear no que diz respeito tanto à dose (posologia de 20 a 140 mg duas vezes por dia e doses únicas de 10 a 400 mg/dia) como ao tempo.

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

A farmacodinâmica *ex vivo* de leniolisib (proporção de células B positivas para pAkt) foi avaliada intraindividualmente a doses de 10, 30 e 70 mg duas vezes por dia durante 4 semanas a cada nível de dose em doentes com APDS. Dentro do intervalo de doses explorado, concentrações plasmáticas mais elevadas de leniolisib foram geralmente associadas a uma maior redução das células B positivas para pAkt e doses mais elevadas foram associadas a uma redução do pico ligeiramente maior, bem como a uma redução mais sustentada. Estima-se que o tratamento com leniolisib 70 mg duas vezes por dia no estado estacionário produza uma redução média de tempo de células B positivas para pAkt em aproximadamente 80%.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetida

Os efeitos observados nos estudos de toxicidade de dose repetida foram sobretudo no sistema hemolinfopoiético, relacionados com as propriedades imunomoduladoras de leniolisib, e no trato gastrointestinal em ratinhos, ratos e macacos. Leniolisib causou depleção/diminuição da atividade nos tecidos linfoides e inibiu a resposta de anticorpos dependente de células T (TDAR) em ratos. Como resultado da imunossupressão, observou-se um aumento das infecções cutâneas oportunistas (em ratos) e da toxicidade gastrointestinal (ou seja, inflamação/infecções em ratinhos e macacos), resultando em emese e diarreia grave (apenas em macacos). Ao nível sem efeitos adversos observáveis (NOAEL) dos ratos e macacos nos estudos de toxicidade crônica, a exposição plasmática macho/fêmea combinada ($AUC_{0-24h,u}$) foi semelhante à exposição humana com a dose terapêutica.

Genotoxicidade e carcinogenicidade

Leniolisib não revelou potencial mutagénico, clastogénico ou aneugénico nos estudos de genotoxicidade. Não se observaram sinais de potencial carcinogénico (por exemplo, hiperplasia/neoplasia) em estudos de toxicidade de dose repetida. Não foram realizados estudos de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogénico de leniolisib.

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

No estudo de 26 semanas com ratos, verificou-se uma correlação entre pesos da próstata mais baixos e uma diminuição da secreção observada ao microscópio. Neste estudo e no estudo de 10 semanas com ratos juvenis, observou-se uma associação entre, por um lado, pesos mais baixos dos testículos e do epidídimo e contagens mais baixas de espermatozoides e, por outro, diminuições no epitélio germinal e espermátides redondas e perda de espermátocitos. Estes achados histológicos ocorreram a doses de 90 e ≥ 40 mg/kg/dia, respetivamente (o que corresponde a um aumento de 2,4 e 1,5 vezes da dose humana máxima recomendada com base na AUC). Não se observaram efeitos na fertilidade nem no desempenho reprodutivo masculino ou feminino em ratos até 90 mg/kg/dia (o que corresponde a um aumento de 2,4 a 3,8 vezes da dose humana máxima recomendada com base na AUC).

Estudos de desenvolvimento embrionário e fetal em ratos e coelhos revelaram microftalmia, bem como uma dimensão orbital reduzida (ratos e coelhos) e anoftalmia (apenas ratos) com os níveis de doses mais elevados (120 e 100 mg/kg/dia, respetivamente). Nos coelhos, foi também notificada aglossia a partir de 30 mg/kg/dia. O NOAEL para o desenvolvimento embriofetal foi de 30 mg/kg/dia

nos ratos e 10 mg/kg/dia nos coelhos, o que corresponde a aproximadamente 1,7 e 0,1 vezes, respetivamente, a dose humana máxima recomendada com base na AUC. Assim, com base nos dados apresentados, é possível concluir que leniolisib é teratogénico em ratos e coelhos, podendo representar um possível risco clínico.

No estudo de toxicidade de desenvolvimento pré-natal e pós-natal em ratos, observaram-se reações adversas na prole durante o período pré-desmame, manifestados como uma sobrevivência reduzida das crias e um peso das crias persistentemente baixo após o desmame, a doses maternas de 90 mg/kg/dia. Leniolisib foi detetado em todas as amostras do estudo de lactação, com um aumento dependente da dose das concentrações de leniolisib, resultando numa concentração aproximadamente 2 a 3 vezes superior à concentração plasmática materna a doses entre 10 e 30 mg/kg/dia.

No estudo de 10 semanas com ratos juvenis iniciado em animais com 7 dias de vida, foi notificado um aumento da taxa de mortalidade durante o período pré-desmame a doses de 90 mg/kg/dia (os níveis de AUC medidos após a primeira dose foram 9,5 vezes superiores à dose máxima recomendada em seres humanos).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose monoidratada
Celulose microcristalina (E460)
Hipromelose (E464)
Amidoglicolato de sódio (tipo A)
Estereato de magnésio (E572)
Sílica coloidal anidra (E551)

Película de revestimento do comprimido

Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro monoidratado amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Talco (E553b)
Polietilenoglicol (E1521)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de polietileno de alta densidade com selo de indução em alumínio e fecho com rosca de polipropileno resistente à abertura por crianças.

Cada embalagem contém 1 frasco com 60 comprimidos.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2034/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCEPCIONAIS**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR acordado, apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excecionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
<p>Estudo de segurança pós-autorização (PASS) não intervencional: para uma melhor caracterização da segurança e eficácia a longo prazo de leniolisib no tratamento da síndrome de fosfoinositídeo 3-quinase delta ativada (APDS) em adultos e adolescentes de idade igual ou superior a 12 anos e com peso igual ou superior a 45 kg, o Titular da AIM deve realizar e apresentar os resultados de um estudo não intervencional, baseado num registo de doentes, para a recolha de parâmetros de avaliação de segurança e eficácia.</p>	<p>Anualmente (com reavaliação anual) Relatório final do estudo clínico após 10 anos de seguimento</p>
<p>Para garantir a monitorização adequada da segurança e eficácia de leniolisib no tratamento da APDS em adultos e adolescentes de idade igual ou superior a 12 anos e com peso igual ou superior a 45 kg, o Titular da AIM deve fornecer atualizações anuais sobre quaisquer novas informações relativas à segurança e à eficácia de leniolisib.</p>	<p>Anualmente (com reavaliação anual)</p>

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Joenja 70 mg comprimidos revestidos por película
leniolisib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém fosfato de leniolisib equivalente a 70 mg de leniolisib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também lactose monoidratada. Consultar mais informações no folheto.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Engolir inteiro. Não parta, esmague nem mastigue os comprimidos.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2034/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Joenja 70 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Joenja 70 mg comprimidos revestidos por película
leniolisib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém fosfato de leniolisib equivalente a 70 mg de leniolisib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também lactose monoidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2034/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Não aplicável.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Joenja 70 mg, comprimidos revestidos por película leniolisib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Joenja e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Joenja
3. Como tomar Joenja
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Joenja
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Joenja e para que é utilizado

Joenja contém a substância ativa leniolisib, que pertence a um grupo de medicamentos chamados imunoestimulantes (medicamentos que aumentam a capacidade do sistema imunitário, as defesas naturais do organismo, para combater infeções e doenças).

Joenja é usado para tratar a síndrome de fosfoinosítídeo 3-quinase delta ativada (APDS) em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e com peso igual ou superior a 45 kg. Em pessoas com APDS, o sistema imunitário não funciona corretamente, tornando-as incapazes de combater infeções.

A substância ativa no Joenja, o leniolisib, bloqueia a ativação de uma proteína conhecida como fosfoinosítídeo 3-quinase delta (PI3K δ), que está envolvida na regulação do sistema imunitário. As pessoas com APDS apresentam uma atividade excessiva da PI3K δ . Ao bloquear a atividade excessiva da PI3K δ , leniolisib ajuda a normalizar o sistema imunitário, podendo assim abrandar a progressão da doença.

2. O que precisa de saber antes de tomar Joenja

Não tome Joenja

- se tem alergia a leniolisib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6, «Conteúdo da embalagem e outras informações»)

Advertências e precauções

Fale imediatamente com o seu médico se adoecer enquanto estiver a tomar Joenja.

Ocorreram infeções graves e por vezes fatais, reações da pele graves (erupção na pele, comichão, descamação da pele), problemas respiratórios, diarreia ou colite (inflamação dos intestinos) graves e problemas do fígado em doentes que estavam a receber outros inibidores de PI3Kδ para o tratamento de outras doenças que não a APDS. Estes acontecimentos graves não foram notificados nos ensaios clínicos com Joenja.

Crianças e adolescentes

Não dê Joenja a crianças com menos de 12 anos ou menos de 45 kg de peso corporal, pois este medicamento não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Joenja

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar qualquer um dos medicamentos seguintes, pois não devem ser tomados com Joenja:

Os medicamentos seguintes poderão aumentar o risco de efeitos indesejáveis com Joenja por aumentarem os níveis de Joenja no sangue:

- cobicistate, elvitegravir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir – utilizados para tratar a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)
- curcumina – um medicamento à base de plantas para inflamação
- ciclosporina – utilizada para tratar a rejeição de órgãos após transplante
- danoprevir, ombitasvir, paritaprevir – utilizados para tratar a hepatite C (VHC)
- itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol – utilizados para tratar infeções fúngicas
- telitromicina, troleandomicina – utilizados para tratar infeções bacterianas

Os medicamentos seguintes poderão afetar negativamente a capacidade de funcionamento de Joenja por reduzirem a quantidade de Joenja no sangue:

- antiácidos (antiácidos à base de alumínio, magnésio e cálcio, bicarbonato de sódio) – para azia ou indigestão devido ao excesso de ácido no estômago (ver secção 3, «Como tomar Joenja»)
- avasimiba – utilizado para tratar a acumulação de placas de colesterol nas artérias
- bosentano – utilizado para tratar a hipertensão arterial pulmonar (HAP)
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína – utilizados para tratar epilepsia
- efavirenz, etravirina – utilizados para tratar a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)
- mitotano – terapêutica para o cancro
- modafinil – para o tratamento da sonolência diurna excessiva (narcolepsia)
- nafcilina, rifabutina, rifampicina – para infeções bacterianas
- Hipericão (*Hypericum perforatum*) – um medicamento à base de plantas para depressão e problemas de sono

Joenja poderá aumentar o risco de efeitos indesejáveis dos medicamentos seguintes por aumentar os níveis destes medicamentos no sangue:

- adefovir – utilizado para tratar a hepatite B (VHB)
- baricitinib – utilizado para tratar a artrite reumatoide

- benzilpenicilina (penicilina G), cefaclor, ceftizoxima, ciprofloxacina – para infecções bacterianas
- bumetanida, furosemida – utilizados para eliminar sal (sódio) e água do organismo
- famotidina – utilizado para prevenir e tratar azia ou indigestão devido ao excesso de ácido no estômago
- irinotecano – para o tratamento do cancro do cólon ou retal
- letermovir – para prevenir a infeção por citomegalovírus (CMV)
- metotrexato – terapêutica para o cancro
- carboxilato de oseltamivir – utilizado para tratar o vírus da gripe
- rosuvastatina, pitavastatina – para baixar o colesterol
- tenofovir – utilizado para tratar infeções por VHB e o VIH

Fale com o seu médico se tiver dúvidas se a informação anterior se aplica a si..

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

O seu médico fará um exame para verificar se está grávida antes de iniciar o tratamento com Joenja.

Gravidez

Não se recomenda a administração de Joenja durante a gravidez. Estudos em animais sugerem que este medicamento poderá causar danos ao feto. Não existem informações sobre a segurança deste medicamento em mulheres grávidas.

Não se recomenda o uso de Joenja em mulheres com potencial para engravidar, exceto se utilizarem métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento e durante, pelo menos, 1 semana após a última dose de Joenja. Fale com o seu médico sobre métodos contraceptivos adequados.

Se achar que está grávida depois de ter iniciado o tratamento com Joenja, fale imediatamente com o seu médico.

Amamentação

Não amamente enquanto estiver a tomar Joenja. Se está a amamentar ou planeia amamentar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Não se sabe se Joenja pode passar para o leite materno ou se isso afetaria o seu bebé.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre o efeito de leniolisib na fertilidade dos seres humanos. Estudos em animais sugerem um possível risco de Joenja afetar a fertilidade masculina. Consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos deste medicamento sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Joenja contém lactose monoidratada

Se o seu médico lhe disse que tem intolerância a alguns açúcares, consulte-o antes de tomar este medicamento.

Joenja contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido revestido por película, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

3. Como tomar Joenja

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é

Um comprimido de 70 mg duas vezes por dia, com um intervalo de aproximadamente 12 horas, em doentes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e com peso superior a 45 kg.

Se vomitar no espaço de 1 hora após tomar o comprimido, tome imediatamente outro comprimido. Se vomitar mais de 1 hora depois de tomar o comprimido, aguarde e tome a dose seguinte à hora habitual.

Joenja deve ser tomado por via oral. Este medicamento pode ser tomado com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros. Não parta, esmague nem mastigue os comprimidos.

Os antiácidos devem ser tomados 2 horas antes ou 2 horas depois de tomar Joenja. Joenja poderá interagir com outros medicamentos (ver secção 2, «Outros medicamentos e Joenja»).

Se tomar mais Joenja do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico ou o serviço de urgência mais próximo para obter aconselhamento. Guarde o frasco e este folheto consigo para poder descrever facilmente o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar Joenja

Caso se tenha esquecido de tomar Joenja à hora habitual, tome o comprimido assim que se lembrar. Não tome o comprimido se tiverem passado mais de 6 horas desde a hora em que deveria ter tomado o medicamento. Aguarde e tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Joenja

Não pare de tomar este medicamento, a não ser por indicação do seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis podem ocorrer com as seguintes frequências:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- dor de cabeça
- vômitos
- perda de pelo/cabelo
- aumento de peso
- redução nos níveis de neutrófilos, um tipo de glóbulos brancos

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- dispepsia (indigestão)
- erupção na pele
- dermatite atópica (pele com comichão, vermelha e seca em pessoas com tendência para alergias)
- cansaço

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- reação alérgica (hipersensibilidade), incluindo comichão, vermelhidão da pele, urticária, erupção na pele, dificuldade em respirar ou engolir

Efeitos indesejáveis adicionais em adolescentes

Nos ensaios clínicos com Joenja, os efeitos indesejáveis foram semelhantes entre doentes adolescentes e adultos.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Joenja

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não requer condições especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Joenja

- A substância ativa é leniolisib. Cada comprimido revestido por película contém fosfato de leniolisib equivalente a 70 mg de leniolisib.
- Os outros componentes são lactose monoidratada, celulose microcristalina (E460), hipromelose (E464), amidoglicolato de sódio (tipo A), estereato de magnésio (E572), sílica coloidal anidra (E551), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro monoidratado amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), talco (E553b) e polietilenoglicol (E1521) (ver secção 2, «Joenja contém lactose e sódio»).

Qual o aspeto de Joenja e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de Joenja 70 mg revestidos por película são amarelos, de forma oval, biconvexos, com bordos biselados e com a gravação «70» numa das faces e «LNB» na outra.

Cada embalagem contém 1 frasco com 60 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar todos os anos qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO IV

CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS APRESENTADOS(AS) PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.