

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Joenja 70 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține fosfat de leniolisib echivalent cu leniolisib 70 mg.

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 241,16 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat.

Comprimat filmat oval, biconvex, cu margine teșită, de culoare galbenă, marcat cu „70” pe o față și cu „LNB” pe cealaltă față, de aproximativ 16 mm lungime, 6,3 mm lățime și 6,0 mm grosime.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Joenja este indicat pentru tratamentul sindromului de activare a fosfoinozitidei 3-kinază delta (APDS) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea de 45 kg sau peste.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în abordarea terapeutică a imunodeficiențelor primare.

#### Doze

Doza recomandată este de 70 mg leniolisib de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore. Joenja este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea de 45 kg sau peste.

Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

#### *Doză omisă*

Dacă este omisă o doză și au trecut mai mult de 6 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă dar să reia administrarea dozei la următoarea oră programată.

Dacă pacientul vomită în interval de 1 oră de la administrarea leniolisibului, acesta trebuie să ia alt comprimat de leniolisib cât mai curând posibil. Dacă pacientul vomită după ce a trecut mai mult de 1 oră de la administrare, acesta nu trebuie să ia o doză suplimentară.

## Grupe speciale de pacienți

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea leniolisibului la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 12 ani sau cu greutatea mai mică de 45 kg nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

### *Vârstnici*

Nu există date privind pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste. Nu se recomandă modificări ale dozelor pentru pacienții vârstnici.

### *Insuficiență renală*

Leniolisib nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală (clearance al creatininei (ClCr) cuprins între 15 și 89 ml/min). Nu se recomandă modificări ale dozelor pentru pacienții cu insuficiență renală.

### *Insuficiență hepatică*

Leniolisib nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică. Nu se recomandă utilizarea leniolisibului la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (clasa B sau C conform clasificării Child-Pugh).

## Mod de administrare

Administrare orală.

Joenja poate fi administrat cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie să fie înghițite întregi. Nu rupeți, nu zdrobiți și nu mestecați comprimatele.

### *Medicamente pentru scăderea acidității gastrice*

În cazul pacienților care utilizează antiacide cu acțiune locală în mod cronic, antiacidul trebuie luat cu 2 ore înainte sau cu 2 ore după administrarea leniolisibului (vezi pct. 4.5).

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Evenimente adverse legate de sistemul imunitar

La pacienții cărora li s-au administrat alți inhibitori ai fosfoinozitidei 3-kinază delta (PI3Kδ) pentru tratamentul cancerelor hematologice sau al tumorilor solide au apărut evenimente adverse grave, uneori letale, legate de sistemul imunitar cum sunt infecții severe, reacții adverse cutanate severe (RACS), pneumonită, diaree/colită severă și toxicitate hepatică. Aceste evenimente grave nu au fost asociate cu utilizarea Joenja la pacienții cu APDS. Joenja nu este aprobat pentru tratamentul cancerelor hematologice sau al tumorilor solide.

### Asocierea cu inhibitori ai CYP3A4

Terapia concomitentă cu un inhibitor puternic al citocromului P450 (CYP)3A4 a crescut expunerea la leniolisib. Trebuie să se evite utilizarea concomitentă a leniolisibului și a inhibitorilor puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5). Dacă este necesară utilizarea unor inhibitori puternici ai CYP3A4, se recomandă ca administrarea Joenja să fie întreruptă cu 2 zile înainte de administrarea inhibitorului CYP3A4. Administrarea Joenja poate fi reluată la 7 zile după întreruperea tratamentului cu inhibitorul CYP3A4.

#### Asocierea cu inductori ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă poate duce la scăderea expunerii la leniolisib și, în consecință, la o eficacitate redusă a leniolisib. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a leniolisibului cu inductori puternici și moderați ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

#### Asocierea cu inhibitori ai BCRP

Utilizarea concomitentă poate duce la creșterea expunerii la leniolisib, ceea ce ar putea conduce la un risc crescut de reacții adverse. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a leniolisibului cu inhibitori puternici ai transportorului proteinei de rezistență în cancerul mamar (BCRP) (vezi pct. 4.5).

#### Asocierea cu substraturi ale transportorului de anioni organici (OAT)P1B1, ale OATP1B3 și ale proteinei de rezistență în cancerul mamar (BCRP)

Atunci când a fost administrat concomitent, leniolisibul a crescut expunerea sistemică la rosuvastatină de 2 ori. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a leniolisibului cu medicamente care sunt substraturi pentru acești transportori (vezi pct. 4.5).

#### Substraturi ale OAT3

În cazul substraturilor OAT3 cu un indice terapeutic îngust (de exemplu, metotrexat), se recomandă să monitorizați pacienții pentru reacții adverse și să luați în considerare ajustări ale dozei dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată (vezi pct. 4.5).

#### Substraturi ale enzimei UDP-glucuronosiltransferaza (UGT) 1A1

*In vitro*, leniolisib este un inhibitor al UGT1A1, și cu toate că nu este de așteptat nicio interacțiune clinică relevantă, trebuie evitată administrarea concomitentă a leniolisibului cu un substrat al UGT1A1 (vezi pct. 4.5).

#### Medicamente pentru reducerea acidității gastrice

În cazul pacienților care utilizează antiacide în mod cronic, antiacidul trebuie luat cu 2 ore înainte sau la 2 ore după administrarea Joenja (vezi pct. 4.5).

#### Toxicitate asupra funcției de reproducere

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze cele mai eficace măsuri contraceptive în timpul tratamentului cu Joenja și timp de 1 săptămână după ultima doză (vezi pct. 4.6). Joenja nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează cele mai eficace măsuri contraceptive. Verificați prezența sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă înainte de a începe tratamentul cu Joenja.

#### Excipienți cu efect cunoscut

##### *Conținut de lactoză*

Acest medicament conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

##### *Conținut de sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

## 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

### Medicamente care afectează farmacocinetica leniolisibului

#### *Inhibitori ai CYP3A4*

Leniolisib este eliminat în principal prin metabolizare oxidativă (în principal hidroxilare și dezalchilare) de izoenzimele CYP (predominant CYP3A4, 95,4 %). În cadrul unui studiu la adulți sănătoși, administrarea concomitentă de leniolisib și itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4, a dus la creșterea de 2 ori a expunerii la leniolisib. Trebuie evitată utilizarea concomitentă de leniolisib și inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, cobicistat, danoprevir, elvitegravir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, ombitasvir, paritaprevir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicină, tipranavir, troleandomicină, voriconazol) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### *Inductori ai CYP3A4*

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile între leniolisib și inductori puternici și moderați ai CYP3A4. Utilizarea concomitentă poate duce la o expunere redusă la leniolisib și, în consecință, o eficacitate redusă a leniolisibului. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă de leniolisib și inductori puternici și moderați ai CYP3A4 (de exemplu, avasimib, carbamazepină, mitotan, fenobarbital, fenitoină, rifabutină, rifampicină, sunătoare, bosentan, efavirenz, etravirină, modafenil, nafcilină) (vezi pct. 4.4).

#### *Inhibitori ai BCRP*

Leniolisibul este un substrat al transportorilor BCRP. Nu s-au efectuat studii de interacțiune între leniolisib și inhibitorii puternici ai BCRP. Utilizarea concomitentă poate determina o expunere crescută la leniolisib, care ar putea duce la un risc crescut de reacții adverse. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă de leniolisib și inhibitori puternici ai BCRP (de exemplu, curcumină, ciclosporină) (vezi pct. 4.4).

#### *Medicamente care scad aciditatea gastrică*

Leniolisib prezintă solubilitate dependentă de pH, având solubilitate scăzută la valori mai mari ale pH-ului. Antiacidele cu acțiune locală (de exemplu, antiacidele pe bază de magneziu, aluminiu și calciu, bicarbonatul de sodiu) trebuie administrate cu 2 ore înainte sau 2 ore după administrarea leniolisibului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### Medicamente a căror expunere este modificată de leniolisib

#### *Substraturi ale OATP1B1, OATP1B3 și BCRP*

Atunci când a fost administrat concomitent, leniolisibul a crescut expunerea la rosuvastatină de 2 ori. Evitați utilizarea concomitentă de leniolisib cu medicamente care sunt substraturi ale OATP1B1, OATP1B3 și BCRP (de exemplu, rosuvastatină, pitavastatină, letermovir).

#### *Substraturi ale OAT3*

Leniolisibul este un inhibitor al OAT3 și poate crește expunerea sistemică la substraturile OAT3 (de exemplu, adefovir, baricitinib, bumetanidă, cefaclor, ceftizoximă, ciprofloxacina, famotidină, furosemid, metotrexat, carboxilat de oseltamivir, benzilpenicilină [penicilină G], tenofovir). Atunci când a fost administrat concomitent, leniolisib a crescut expunerea la furosemid de 1,4 ori. Evitați utilizarea concomitentă de leniolisib cu medicamente care sunt substraturi ale OAT3 cu indice terapeutic îngust (de exemplu, metotrexat).

#### *Substraturi ale UDP-glucuronosiltransferazei (UGT) 1A1*

*In vitro*, leniolisib este un inhibitor al UGT1A1 și, cu toate că nu este de așteptat nicio interacțiune clinică relevantă, trebuie evitată administrarea concomitentă de leniolisib cu un substrat al UGT1A1 (de exemplu, irinotecan).

#### *Contraceptive hormonale*

Administrarea de leniolisib cu un contraceptiv oral în doză unică, care conține etinilestradiol și levonorgestrel, a crescut expunerea la etinilestradiol cu aproximativ 30 %, fără niciun efect asupra expunerii la levonorgestrel. Creșterea expunerii la etinilestradiol este puțin probabil să reducă eficacitatea unui contraceptiv oral combinat compus, cu etinilestradiol și levonorgestrel.

#### Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze cele mai eficace măsuri contraceptive în timpul tratamentului cu Joenja și timp de 1 săptămână după ultima doză. Pe baza dovezilor din studiile la animale, leniolisib poate dăuna fătului (vezi pct. 5.3). Verificați prezența sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă înainte de a iniția tratament cu Joenja.

#### Sarcina

Nu există date din utilizarea leniolisib la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Joenja nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează cele mai eficace măsuri contraceptive.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă leniolisib și metaboliții acestuia este excretat în lapte la femeie. Datele farmacocinetice/toxicologice disponibile la animale au evidențiat excreția leniolisibului în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuții/sugarii alăptați. Alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu Joenja.

#### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul leniolisib asupra fertilității la om. Studiile la animale au demonstrat efecte asupra organelor reproducătoare masculine (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Leniolisib nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului cu leniolisib au fost cefalee (32 %), vărsături (16 %), creștere în greutate (13 %) și alopecie (11 %). Pe baza datelor de laborator din studiile clinice, 33 % dintre pacienți au experimentat o scădere a numărului de neutrofile.

## Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Siguranța leniolisibului a fost evaluată la 38 de pacienți adolescenți și adulți cu APDS care au participat în partea controlată cu placebo a Studiului 2201, și într-un studiu de siguranță în regim deschis. La treizeci și șapte din 38 de pacienți s-a administrat leniolisib 70 mg pe cale orală de două ori pe zi timp de cel puțin 60 de săptămâni, iar 84 % au fost expuși timp de 108 de săptămâni sau mai mult. Durata mediană a tratamentului cu leniolisib a fost de aproximativ 4 ani, iar 10 pacienți au avut expunere la leniolisib mai mult de 5 ani.

Următoarea listă de reacții adverse se bazează pe experiența din studiile clinice și experiența după punerea pe piață. Reacțiile adverse din Tabelul 1 sunt prezentate în funcție de clasa de organe, aparate, sisteme și de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\,000$  și  $< 1/100$ ) și rare ( $\geq 1/10\,000$  și  $< 1/1\,000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței.

**Tabelul 1 Reacții adverse**

| Aparate, sisteme și organe                               | Reacție adversă            | Frecvență                |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Tulburări ale sistemului imunitar                        | Hipersensibilitate*        | Cu frecvență necunoscută |
| Tulburări ale sistemului nervos                          | Cefalee                    | Foarte frecvente         |
| Tulburări gastro-intestinale                             | Vărsături                  | Foarte frecvente         |
|                                                          | Dispepsie                  | Frecvente                |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat           | Alopecie                   | Foarte frecvente         |
|                                                          | Dermatită atopică**        | Frecvente                |
|                                                          | Erupție cutanată           | Frecvente                |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Fatigabilitate             | Frecvente                |
| Investigații diagnostice                                 | Creștere în greutate       | Foarte frecvente         |
|                                                          | Număr scăzut de neutrofile | Foarte frecvente         |

\*Hipersensibilitate: include mâncărime, roșeață a pielii, urticarie, erupții cutanate, dificultăți de respirație sau de înghițire (din utilizarea după punerea pe piață a Joenja)

\*\*Dermatită atopică: include dermatită atopică și eczemă

## Descrierea reacțiilor adverse selectate

### *Scăderea numărului de neutrofile*

Șapte (33 %) pacienți care au primit leniolisib au dezvoltat un număr absolut de neutrofile (NAN) tranzitoriu cuprins între 500 și 1500 celule/ $\mu$ l. Niciun pacient nu a dezvoltat un NAN  $< 500$  celule/ $\mu$ l și nu au existat rapoartări de infecții asociate cu neutropenia. A fost raportat un caz de scădere a numărului de neutrofile de gradul 3, considerat legat de leniolisib.

### *Hipersensibilitate*

Au fost identificate reacții de hipersensibilitate în timpul utilizării Joenja după punerea pe piață.

## Copii și adolescenți

Treisprezece pacienți cu vârste între 12 și 17 ani au fost tratați cu leniolisib în cadrul studiilor clinice. Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii au fost similare celor de la adulți.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pacientul trebuie să fie monitorizat pentru dovezi privind toxicitatea (vezi pct. 4.8). Tratamentul supradozajului cu leniolisib constă în măsuri generale de susținere care includ monitorizarea semnelor vitale precum și supravegherea stării clinice a pacientului.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulatoare, alte imunostimulatoare, codul ATC: L03AX22

#### Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Leniolisib inhibă selectiv PI3K $\delta$  prin blocarea situsului de legare activ al PI3K $\delta$ . Atât variantele cu câștig de funcție (GOF) ale genei care codifică subunitatea catalitică p110 $\delta$  (având ca rezultat APDS1), cât și variantele cu pierdere a funcției din subunitatea de reglare p85 $\alpha$  (având ca rezultat APDS2) duc ambele la hiperactivarea semnalizării PI3K $\delta$ , care conduce la producție crescută de fosfatidilinozitol 3,4,5 trifosfat, și protein-kinază B fosforilată (pAkt) în aval. Prin inhibarea PI3K $\delta$  și scăderea în consecință a producției de PIP3, este redusă hiperactivitatea în aval a căii protein-kinazei B (Akt)/factorului țintă al rapamicinei la mamifere (mTOR), iar deficiențele ulterioare și dereglementarea populațiilor de celule B și T se normalizează.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea leniolisib a fost evaluată în Studiul 2201, un studiu de fază 2/3 randomizat, controlat cu placebo, în regim orb, cu durata de 12 săptămâni, la 31 de pacienți cu varianta patogenică asociată cu APDS fie în *PIK3CD*, fie în *PIK3R1*. Pacienții au fost randomizați în raport 2:1 pentru a li se administra fie leniolisib 70 mg, fie placebo de două ori pe zi. Datele demografice ale pacienților la momentul inițial sunt prezentate în Tabelul 2.

**Tabelul 2 Caracteristici demografice și patologice la momentul inițial (Studiul 2201)**

| Caracteristici demografice și patologice                          | Leniolisib 70 mg<br>(N=21) | Placebo<br>(N=10) |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------|
| <b>Date demografice</b>                                           |                            |                   |
| <b>Vârsta<sup>1</sup> (în ani) medie (AS)</b>                     | 22,2 (10,00)               | 26,7 (13,43)      |
| <b>Categorii de vârstă</b>                                        |                            |                   |
| < 18, n (%)                                                       | 8 (38)                     | 4 (40)            |
| (Min, Max)                                                        | (12, 17)                   | (15, 17)          |
| ≥ 18, n (%)                                                       | 13 (62)                    | 6 (60)            |
| (Min, Max)                                                        | (18, 54)                   | (18, 48)          |
| <b>Sexul, n (%)</b>                                               |                            |                   |
| Masculin                                                          | 11 (52)                    | 4 (40)            |
| Feminin                                                           | 10 (48)                    | 6 (60)            |
| <b>Rasa, n (%)</b>                                                |                            |                   |
| Asiatică                                                          | 1 (5)                      | 1 (10)            |
| Neagră                                                            | 1 (5)                      | 1 (10)            |
| Caucasiană                                                        | 18 (86)                    | 7 (70)            |
| Alta                                                              | 1 (5)                      | 1 (10)            |
| <b>Etnia, n (%)</b>                                               |                            |                   |
| Hispanică sau latino                                              | 0                          | 1 (10)            |
| Non-hispanică sau latino                                          | 14 (67)                    | 7 (70)            |
| Nu s-a raportat                                                   | 7 (33)                     | 2 (20)            |
| <b>Caracteristici ale bolii</b>                                   |                            |                   |
| <b>APDS 1 (variantea <i>PIK3CD</i>), n (%)</b>                    | 16 (76)                    | 9 (90)            |
| <b>APDS 2 (variantea <i>PIK3RI</i>), n (%)</b>                    | 5 (24)                     | 1 (10)            |
| <b>Administrare concomitentă de glucocorticoizi, n (%)</b>        | 12 (57)                    | 6 (60)            |
| <b>Administrare concomitentă de imunoglobulină G (IgG), n (%)</b> | 14 (67)                    | 7 (70)            |
| <b>Utilizare anterioară de rapamicină/sirolimus, n (%)</b>        | 4 (19)                     | 3 (30)            |

AS – abaterea standard

<sup>1</sup>Vârsta pacienților din Ziua -4 a studiului până la prima administrare

Pacienții au avut limfoproliferare ganglionară și/sau extraganglionară, măsurată prin indexul de afectare ganglionară selectat prin criteriile Cheson în timpul imagisticii TC sau RM, și dovezi clinice și manifestări compatibile cu APDS (de exemplu, istoric de infecții oto-sino-pulmonare repetate, disfuncție de organe). Inhibitorii mTOR și inhibitorii PI3Kδ (selectivi sau neselectivi) au fost interziși în cele 6 săptămâni înaintea momentului inițial și pe toată durata studiului. În plus, pacienții tratați anterior sau concomitent cu agenți de depleție a celulelor B (de exemplu, rituximab) în interval de 6 luni înainte de momentul inițial au fost excluși din studiu, cu excepția cazului în care numărul absolut de limfocite B din sânge a fost normal. Agenții de depleție a celulelor B au fost interziși pe tot parcursul studiului.

Criteriile finale de evaluare co-primare privind eficacitatea au fost îmbunătățirea limfoproliferării, cuantificată prin modificarea limfadenopatiei față de momentul inițial, prin măsurarea Log10 al sumei produselor diametrelor (SPD) și indexului de proliferare a leziunilor, și normalizarea imunofenotipului, măsurată prin procentul de celule B naive din numărul total de celule B. Tabelul 3 prezintă rezultatele pentru criteriile finale de evaluare co-primare.

**Tabelul 3 Analiza primară a modificării față de momentul inițial din Săptămâna 12 (Ziua 85)**

|                                                                                                                                         | <b>Leniolisib<br/>(N=21)</b> | <b>Placebo<br/>(N=10)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| <b>Log10 al SPD și indexul de proliferare a leziunilor (excluzând pacienții cu 0 leziuni la momentul inițial)<sup>a</sup></b>           |                              |                           |
| n <sup>b</sup>                                                                                                                          | 18                           | 8                         |
| Media (AS) la momentul inițial                                                                                                          | 3,03 (0,42)                  | 3,05 (0,39)               |
| Modificarea față de momentul inițial, media CMMP (ES)                                                                                   | -0,30 (0,04)                 | -0,06 (0,06)              |
| Diferența față de placebo (Î 95 %)                                                                                                      |                              | -0,24 (-0,37, -0,11)      |
| Valoarea p                                                                                                                              |                              | 0,0012                    |
| <b>Procentul de celule B naive din numărul total de celule B (pacienți cu &lt; 48 % celule B naive la momentul inițial)<sup>c</sup></b> |                              |                           |
| n <sup>d</sup>                                                                                                                          | 8                            | 5                         |
| Media (AS) la momentul inițial <sup>e</sup>                                                                                             | 27,16 (13,16)                | 30,51 (7,97)              |
| Modificarea față de momentul inițial, media CMMP (ES)                                                                                   | 34,76 (3,08)                 | -5,37 (3,95)              |
| Diferența față de placebo (Î 95 %)                                                                                                      |                              | 40,13 (28,51, 51,75)      |
| Valoarea p                                                                                                                              |                              | <0,0001                   |

Î = interval de încredere; AS = abaterea standard; ES = eroarea standard; SPD = suma produselor diametrelor; media CMMP = media celor mai mici pătrate

Notă: Media CMMP a modificării față de valoarea inițială, diferența în ce privește media CMMP a modificării între leniolisib și placebo și valoarea p aferentă au fost obținute dintr-un model de analiză a covarianței având drept efect fix tratamentul și drept covariată Log10 al SPD transformată de la momentul inițial. Utilizarea atât a glucocorticoizilor, cât și a Ig i.v. la momentul inițial a fost inclusă drept covariată categorială (da/nu).

<sup>a</sup>Modificarea dimensiunii, conform unui index de proliferare a leziunilor, a fost măsurată folosind Log10 al sumei produselor diametrelor (SPD) celor mai mari ganglioni limfatici (maximum 6), identificați prin imagistică TC/RM conform criteriilor Cheson.

<sup>b</sup>Analiza a exclus 2 pacienți din fiecare grup de tratament din cauza abaterilor de la protocol și 1 pacient tratat cu leniolisib în cazul căruia s-a identificat remisiunea completă a leziunii index la momentul inițial.

<sup>c</sup>În analiză au fost incluși numai pacienții cu procent redus de celule B naive la momentul inițial (definit drept procent mai mic de 48 %, care este cea mai mică valoare consemnată pentru toate vârstele în lucrările de specialitate).

<sup>d</sup>Analiza a exclus 2 pacienți din fiecare grup de tratament din cauza abaterilor de la protocol, 5 pacienți tratați cu leniolisib și 3 pacienți tratați cu placebo care aveau procentul de celule B naive mai mare sau egal cu 48 % la momentul inițial, 5 pacienți tratați cu leniolisib fără determinare în Ziua 85 și 1 pacient tratat cu leniolisib fără determinare la momentul inițial.

<sup>e</sup>Momentul inițial este definit drept media aritmetică a valorilor de la Intrarea în studiu și din Ziua 1 când au fost disponibile ambele; dacă a lipsit o valoare, s-a luat în considerare valoarea existentă.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu leniolisib la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu APDS (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

### Condiții excepționale

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Farmacocinetica leniolisibului a fost studiată la subiecți sănătoși și la pacienți adulți și adolescenți cu APDS. Este de așteptat să fie atinse concentrații ale medicamentului la starea de echilibru după

aproximativ 2-3 zile de tratament cu leniolisib. Farmacocinetica leniolisibului este similară la participanții sănătoși și la pacienții cu APDS.

### Absorbție

În cadrul unui studiu cu doză unică crescătoare și doze multiple, controlat cu placebo, la participanți sănătoși, leniolisibul a fost absorbit rapid în condiții de repaus alimentar, timpul median până la concentrația plasmatică maximă ( $t_{\max}$ ) fiind de circa 1 oră după administrarea dozei.  $T_{\max}$  a apărut independent de doză și nu s-a modificat după doze orale multiple.

### Efectul alimentelor

Administrarea unei doze unice de leniolisib 70 mg concomitent cu o masă bogată în grăsimi a întârziat rata de absorbție ( $T_{\max}$ ) cu 3 ore [0,64 ore (à jeun) până la 3,51 ore (pe mâncate)] și a scăzut  $C_{\max}$  în medie cu 41 %, însă nu și gradul absorbției (aria de sub curbă [ASC]). Nu este de așteptat ca alimentele să aibă un impact clinic relevant asupra absorbției leniolisibului (vezi pct. 4.2).

### Distribuție

Scăderea sistemică a concentrației plasmatice în timp a leniolisibului este bi-exponențială, ceea ce indică o întârziere a distribuției către țesuturile periferice. Timpul aparent de eliminare terminal  $t_{1/2}$  este de aproximativ 10 ore (estimare pe baza eliminării medicamentului la starea de echilibru). Volumul de distribuție median după administrare orală în faza terminală s-a încadrat între 33 l și 57 l, indicând că leniolisibul are un volum de distribuție moderat până la scăzut. La om, raportul sânge/plasmă *in vitro* este de 0,643.

### Metabolizare

Leniolisibul a fost metabolizat în proporție de 60 % în ficat, CYP3A4 fiind enzima preponderentă, cea mai implicată (95,4 %) în metabolizarea oxidativă primară a leniolisibului, cu contribuții minore din partea altor enzime (3,5 % CYP3A5, 0,7 % CYP1A2 și 0,4 % CYP2D6). Activitatea intensă a proteinei recombinante CYP1A1 sugerează o posibilă implicare a acestei enzime în metabolizarea leniolisibului în țesuturile extrahepatice. Secreția intestinală, sub acțiunea BCRP și CYP1A1 extrahepatică, nu poate fi exclusă ca și cale de excreție.

### Eliminare

Echilibrul masic al unei doze orale de leniolisib 70 mg marcat cu  $^{14}\text{C}$  a fost de 92,5 % (abatere standard: 2,3 %) la 168 de ore după administrare (în dimineața Zilei 8).

Leniolisib marcat cu  $^{14}\text{C}$  a fost excretat predominant în materiile fecale (67,0 %), iar în urină a fost excretat în proporție de aproximativ 25,5 %. Aproximativ 70 % din leniolisib marcat cu  $^{14}\text{C}$  a fost recuperat în interval de 48 de ore. În timpul administrării de două ori pe zi la interval de aproximativ 12 ore, leniolisib se acumulează de aproximativ 1,4 ori în atingerea stării de echilibru (interval între 1,0 și 2,2), ceea ce corespunde cu un timp de înjumătățire efectiv ( $t_{1/2}$ ) de aproximativ 7 ore.

### Liniaritate/non-liniaritate

Analiza expunerii sistemice a medicamentului privind proporționalitatea dozelor [ASC și concentrația plasmatică maximă ( $C_{\max}$ )] indică faptul că farmacocinetica leniolisibului este liniară atât în ce privește doza (administrarea a 20-140 mg de două ori pe zi și doze unice de 10-400 mg/zi), cât și în ce privește timpul.

### Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

Farmacodinamica *ex vivo* a leniolisibului (proporția de celule B pAkt-pozitive) a fost evaluată intraindividual la 10, 30 și 70 mg de două ori pe zi timp de 4 săptămâni la fiecare nivel de doză la pacienții cu APDS. În intervalul de doze explorat, concentrațiile plasmatice mai mari ale leniolisibului s-au asociat în general cu o reducere mai mare a celulelor B pAkt-pozitive, iar dozele mai mari s-au

asociat cu o reducere maximă ușor mai mare, precum și cu o reducere mai susținută. Se estimează că tratamentul cu leniolisib 70 mg de două ori pe zi la starea de echilibru va produce o reducere medie în timp a celulelor B pAkt-pozitive cu aproximativ 80 %.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Toxicitate după doze repetate

Efectele observate în studiile de toxicitate după doze repetate au fost în principal la nivelul sistemului hemolinfopoietic, asociate cu proprietățile imunomodulatoare ale leniolisibului, și la nivelul tractului gastrointestinal la șoareci, șobolani și maimuțe. Leniolisib a cauzat depleția/activitatea scăzută a țesuturilor limfoide și a inhibat răspunsul anticorpilor dependent de celulele T (TDAR) la șobolani. Ca rezultat al imunosupresiei, s-au observat o creștere a infecțiilor cutanate oportuniste (la șobolani) și toxicitate gastrointestinală (adică inflamație/infecții la șoareci și maimuțe), ducând la diaree și emeză severe (doar la maimuțe). La nivelurile fără efecte adverse observabile (NOAEL) la șobolani și maimuțe în studiile de toxicitate cronică, expunerea plasmatică combinată la masculi/femele (ASC<sub>0-24ore,u</sub>) a fost similară cu expunerea la om la doza terapeutică.

#### Genotoxicitate și carcinogenitate

Leniolisib nu a evidențiat potențial mutagen, clastogen sau aneugenic în studiile de genotoxicitate. În studiile privind toxicitatea după doze repetate nu s-au constatat semne de potențial carcinogen (de exemplu, hiperplazie/neoplazie). Nu s-au efectuat studii pe termen lung la animale pentru evaluarea potențialului carcinogen al leniolisibului.

#### Toxicitate asupra funcției de reproducere și toxicitate asupra mediului

În cadrul unui studiu cu durată de 26 de săptămâni la șobolani, greutatea mai mică a prostatei s-a corelat cu o secreție scăzută constatată microscopic. În acest studiu și în studiul cu durată de 10 săptămâni la șobolani tineri, greutatea mai mică a testiculelor și a epididimului și numărul mai mic de spermatozoizi au fost asociate cu scăderi ale epiteliului germinal și ale spermatidelor rotunde și cu pierderea spermatocitelor. Aceste dovezi histologice s-au înregistrat la doze de 90 și respectiv  $\geq 40$  mg/kg/zi (corespunzând unor doze de 2,4 și de 1,5 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, pe baza ASC). Nu s-au observat efecte asupra fertilității sau performanței de reproducere la masculii și femelele de șobolan la doze de până la 90 mg/kg/zi (corespunzând unor doze de 2,4 până la de 3,8 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om pe baza ASC).

Studiile privind dezvoltarea embrionară și fetală la șobolani și iepuri au evidențiat microftalmie, precum și reducerea mărimii orbitei (la șobolani și iepuri), și anoftalmie (doar la șobolani) la cele mai mari niveluri de doză (120 și respectiv 100 mg/kg/zi). De asemenea, la iepuri s-a raportat aglosia începând de la doza de 30 mg/kg/zi. Nivelurile NOAEL pentru dezvoltarea embriofetală au fost de 30 mg/kg/zi la șobolani și de 10 mg/kg/zi la iepuri, corespunzând unor doze de aproximativ 1,7 și respectiv de 0,1 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om pe baza ASC. Prin urmare, pe baza datelor disponibile, se poate concluziona că leniolisib este teratogen la șobolani și iepuri și poate prezenta un potențial risc clinic.

În studiile de toxicitate privind dezvoltarea prenatală și postnatală la șobolani, la doze materne de 90 mg/kg/zi s-au observat reacții adverse la pui în perioada anterioară ablactării, manifestate prin supraviețuire redusă a puilor și greutate scăzută persistentă a puilor, care a persistat în timpul ablactării. Leniolisib a fost detectat în toate probele de studiu de lactație, iar concentrațiile leniolisibului au crescut într-o manieră dependentă de doză, ducând la o concentrație care a fost de aproximativ 2 până la 3 ori mai mare decât concentrația plasmatică maternă la doze de 10-30 mg/kg/zi.

În studiul cu durată de 10 săptămâni la șobolani tineri, început cu animale în vârstă de 7 zile, a fost raportată o creștere a ratei mortalității în perioada de dinainte de ablactare la doza de 90 mg/kg/zi

(nivelurile ASC măsurate după prima doză au fost de 9,5 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat  
Celuloză microcristalină (E460)  
Hipromeloză (E464)  
Glicolat sodic de amidon (tip A)  
Stearat de magneziu (E572)  
Dioxid de siliciu coloidal (E551)

#### Filmul comprimatului

Hipromeloză (E464)  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid galben de fier (E172)  
Oxid roșu de fier (E172)  
Talc (E553b)  
Polietilenglicol (E1521)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

30 de luni

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate, cu sigiliu din aluminiu aplicat prin inducție și capac cu filet cu sistem de închidere securizat pentru copii.

Fiecare cutie conține 1 flacon cu 60 de comprimate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

Pharming Technologies B.V.  
Darwinweg 24

2333 CR Leiden  
The Netherlands

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/26/2034/001

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări:

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI  
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA  
MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL  
AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

#### **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

#### **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2)

#### **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

#### **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

#### **E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

| Descrierea                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Data de finalizare                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (PASS): Pentru a caracteriza mai bine siguranța pe termen lung și eficacitatea leniolisib în tratamentul sindromului de activare a fosfoinozitidei 3-kinază delta (APDS) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea de 45 kg sau mai mult, DAPP va efectua și va prezenta rezultatele unui studiu non-intervențional pe baza unui registru de pacienți, care va cuprinde criterii finale de evaluare privind siguranța și eficacitatea.</p> | <p>Anual (cu reevaluare anuală)<br/>Raportul final al studiului clinic (RSC) după perioada de urmărire de 10 ani</p> |
| <p>Pentru a asigura monitorizarea adecvată a siguranței și eficacității leniolisibului în tratamentul APDS la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea de 45 kg sau mai mult, DAPP trebuie să furnizeze actualizări anuale cu privire la orice informații noi legate de siguranța și eficacitatea leniolisibului.</p>                                                                                                                                                                                  | <p>Anual (cu reevaluare anuală)</p>                                                                                  |

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Joenja 70 mg comprimate filmate  
leniolisib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține fosfat de leniolisib echivalent cu leniolisib 70 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și lactoză monohidrat. Pentru mai multe informații, vezi prospectul.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat  
60 de comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
Comprimatele trebuie să fie înghițite întregi. Nu rupeți, nu zdrobiți și nu mestecați comprimatele.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/26/2034/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Joenja 70 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR****ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Joenja 70 mg comprimate filmate  
leniolisib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține fosfat de leniolisib echivalent cu leniolisib 70 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și lactoză monohidrat.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat  
60 de comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/26/2034/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Nu este cazul.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Nu este cazul.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Nu este cazul.

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru pacient**

### **Joenja 70 mg comprimate filmate** leniolisib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să începeți să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Joenja și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Joenja
3. Cum să luați Joenja
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Joenja
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Joenja și pentru ce se utilizează**

Joenja conține substanța activă leniolisib, care face parte dintr-o grupă de medicamente numite imunostimulatoare (medicamente care cresc capacitatea sistemului imunitar, apărarea naturală a organismului, de a combate infecțiile și bolile).

Joenja este utilizat pentru tratamentul sindromului de activare a fosfoinozitidei 3-kinază delta (APDS) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea de 45 kg sau peste. La persoanele cu APDS, sistemul imunitar nu funcționează corect, ceea ce le face incapabile să combată infecțiile.

Substanța activă din Joenja, leniolisib, blochează activarea unei proteine numite fosfoinozolidă 3-kinază delta (PI3Kδ), care este implicată în reglarea sistemului imunitar. La persoanele cu APDS există o activitate excesivă a PI3Kδ. Prin blocarea activității excesive a PI3Kδ, leniolisib contribuie la normalizarea sistemului imunitar, încetinind astfel potențialul de evoluție a bolii.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Joenja**

##### **Nu luați Joenja**

dacă sunteți alergic la leniolisib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6 „Conținutul ambalajului și alte informații”)

### **Atenționări și precauții**

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă vă îmbolnăviți în timp ce luați Joenja.

La pacienții tratați cu alți inhibitori PI3Kδ pentru tratamentul altor afecțiuni decât APDS au apărut infecții grave și uneori letale, reacții cutanate severe (erupție pe piele, mâncărime, descuamarea pielii), dificultăți respiratorii, diaree severă sau colită (inflamație a intestinelor), și probleme ale ficatului. Aceste evenimente grave nu au fost raportate în cadrul studiilor clinice cu Joenja.

### **Copii și adolescenți**

Nu administrați Joenja la copii cu vârsta sub 12 ani sau cu greutatea mai mică de 45 kg, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

### **Joenja împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați oricare alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece acestea nu trebuie luate împreună cu Joenja:

Următoarele medicamente pot crește riscul de reacții adverse asociate cu Joenja, prin creșterea nivelului de Joenja în sânge:

- cobicistat, elvitegravir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir – utilizate pentru a trata infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV)
- curcumină – un medicament pe bază de plante medicinale pentru inflamație
- ciclosporină – utilizată pentru a trata respingerea organului după transplant
- danoprevir, ombitasvir, paritaprevir – utilizate pentru a trata hepatita C (VHC)
- itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol – utilizate pentru a trata infecțiile fungice
- telitromicină, troleandomicină – utilizate pentru a trata infecțiile bacteriene

Următoarele medicamente pot diminua eficacitatea Joenja prin reducerea cantității de Joenja din sânge:

- antiacide (antiacide pe bază de aluminiu, magneziu și calciu, bicarbonat de sodiu) – pentru arsuri stomacale sau indigestie din cauza excesului de acid din stomac (vezi pct. 3 „Cum să luați Joenja”)
- avasimib – utilizat pentru a trata depunerea plăcii de colesterol din artere
- bosentan – utilizat pentru a trata hipertensiunea arterială pulmonară (HAP)
- carbamazepină, fenobarbital, fenitoină – utilizate pentru a trata epilepsia
- efavirenz, etravirină – utilizate pentru a trata infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV)
- mitotan – tratament împotriva cancerului
- modafinil – pentru tratamentul somnolenței diurne excesive (narcolepsie)
- nafcilină, rifabutină, rifampicină – utilizate pentru a trata infecțiile bacteriene
- sunătoare (*Hypericum perforatum*) – un medicament pe bază de plante medicinale pentru depresie și probleme cu somnul

Joenja poate crește riscul de reacții adverse ale următoarelor medicamente prin creșterea concentrației acestor medicamente în sânge:

- adefovir – utilizat pentru a trata hepatita B (VHB)
- baricitinib – utilizat pentru a trata artrita reumatoidă

- benzilpenicilină (penicilina G), cefaclor, ceftizoximă, ciprofloxacina – pentru infecții bacteriene
- bumetanid, furosemid – utilizate pentru a elimina sarea (sodiul) și apa din organism
- famotidină – utilizată pentru a preveni și a trata arsurile stomacale sau indigestia din cauza excesului de acid din stomac
- irinotecan – pentru tratamentul cancerului de colon sau al cancerului rectal
- letermovir – pentru a preveni infecția cu citomegalovirus (CMV)
- metotrexat – tratament împotriva cancerului
- oseltamivir carboxilat – utilizat pentru a trata infecția cu virusul influenza
- rosuvastatină, pitavastatină – pentru scăderea colesterolului
- tenofovir – utilizat pentru a trata infecția cu VHB și HIV

Dacă nu sunteți sigur dacă cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Medicul dumneavoastră va efectua un test pentru a verifica dacă sunteți gravidă înainte de a începe tratamentul cu Joenja.

### **Sarcina**

Joenja nu este recomandat în timpul sarcinii. Studiile efectuate la animale sugerează că acest medicament poate dăuna copilului dumneavoastră nenăscut. Nu există informații privind siguranța acestui medicament la femeile gravide.

Joenja nu este recomandat femeilor care pot rămâne gravide, cu excepția cazului în care acestea utilizează cele mai eficiente măsuri contraceptive în timpul tratamentului, și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză de Joenja. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru metode contraceptive adecvate.

Dacă credeți că sunteți gravidă după începerea tratamentului cu Joenja, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

### **Alăptarea**

Nu alăptați în timp ce luați Joenja. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament. Acest lucru este necesar deoarece nu se cunoaște dacă Joenja poate trece în laptele dumneavoastră matern sau dacă aceasta ar putea afecta copilul.

### **Fertilitatea**

Nu sunt disponibile date privind efectul leniolisibului asupra fertilității la om. Studiile la animale sugerează un posibil risc ca Joenja să afecteze fertilitatea la bărbați. Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Acest medicament nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **Joenja conține lactoză monohidrat**

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele zaharuri, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

### **Joenja conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

### **3. Cum să luați Joenja**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Verificați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

#### **Doza recomandată este**

Un comprimat de 70 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore, la pacienții adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau mai mari, care au greutatea mai mare de 45 kg.

Dacă vomitați în interval de 1 oră după ce ați luat comprimatul, luați imediat alt comprimat. Dacă vomitați la mai mult de 1 oră după ce ați luat comprimatul, așteptați și luați doza următoare la ora dumneavoastră obișnuită, programată.

Joenja este pentru utilizare pe cale orală. Acest medicament poate fi luat cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie să fie înghițite întregi. Nu rupeți, nu zdrobiți și nu mestecați comprimatele.

Luați medicamentele antiacide cu 2 ore înainte sau la 2 ore după ce ați luat Joenja. Joenja poate interacționa cu alte medicamente (vezi pct. 2 „Joenja împreună cu alte medicamente”).

#### **Dacă luați mai mult Joenja decât trebuie**

În această situație, contactați imediat medicul sau cea mai apropiată unitate de primiri urgențe. Luați cu dumneavoastră flaconul și acest prospect, pentru a putea descrie cu ușurință ce anume ați luat.

#### **Dacă uitați să luați Joenja**

Dacă uitați să luați Joenja la ora dumneavoastră obișnuită, luați comprimatul imediat ce vă amintiți. Nu luați un alt comprimat dacă ați omis o doză și au trecut mai mult de 6 ore. Așteptați și luați doza următoare la ora dumneavoastră obișnuită, programată. Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

#### **Dacă încetați să luați Joenja**

Nu opriți acest medicament decât dacă medicul vă recomandă să procedați astfel.

Dacă aveți oricare întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse pot apărea cu următoarele frecvențe:

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- durere de cap
- vărsături
- căderea părului
- creștere în greutate
- scăderea numărului de neutrofile, un tip de celule albe din sânge

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- dispepsie (indigestie)
- erupție pe piele

- dermatită atopică (mâncărime, roșeață și uscăciune a pielii la persoanele predispuse la alergii)
- oboseală

**Necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- reacție alergică (hipersensibilitate) care include mâncărime, roșeață a pielii, urticarie, erupție pe piele, dificultăți de respirație sau la înghițire

### **Reacții adverse suplimentare la adolescenți**

Reacțiile adverse au fost similare între pacienții adolescenți și adulți în studiile clinice cu Joenja.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Joenja**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Joenja**

- Substanța activă este leniolisib. Fiecare comprimat filmat conține fosfat de leniolisib echivalent cu leniolisib 70 mg.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, celuloză microcristalină (E460), hipromeloză (E464), glicolat sodic de amidon (tip A), stearat de magneziu (E572), dioxid de siliciu coloidal (E551), dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172), talc (E553b), polietilenglicol (E1521) (vezi pct. 2, „Joenja conține lactoză și sodiu”).

### **Cum arată Joenja și conținutul ambalajului**

Joenja 70 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare galbenă, cu margine teșită, marcate cu „70” pe o față și „LNB” pe cealaltă față.

Fiecare cutie conține 1 flacon cu 60 de comprimate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Franța**

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

**Hrvatska**

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

**Irlanda**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugalia**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Acest prospect a fost revizuit în**

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

#### **ANEXA IV**

### **CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE, PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU MEDICAMENTE**

**Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:**

- **Autorizația de punere pe piață în condiții excepționale**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață în condiții excepționale, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.