

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Joenja 70 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje leniolizib-fosfát zodpovedajúci 70 mg leniolizibu.

### Pomocná látka so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 241,16 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žltá, oválna, bikonvexná, filmom obalená tableta so skosenými okrajmi s dĺžkou približne 16 mm, šírkou 6,3 mm a hrúbkou 6,0 mm, ktorá má na jednej strane vyrazené číslo „70“ a na druhej strane nápis „LNB“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Joenja je indikovaná na liečbu syndrómu aktivovanej fosfoinozítid-3-kinázy delta (APDS) u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s hmotnosťou najmenej 45 kg.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musí začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou primárnych imunitných deficiencií.

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 70 mg leniolizibu dvakrát denne s odstupom približne 12 hodín. Joenja je indikovaná u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s hmotnosťou najmenej 45 kg.

V liečbe je potrebné pokračovať, kým je pozorovaný prínos liečby alebo kým sa neobjaví neprijateľná toxicita.

#### *Vynechaná dávka*

Ak od vynechania dávky uplynie viac ako 6 hodín, pacient nemá užiť vynechanú dávku, ale má pokračovať v užívaní lieku v nasledujúcom plánovanom čase.

Ak dôjde k vracaniu do 1 hodiny po užití leniolizibu, pacient má čo najskôr užiť ďalšiu tabletu leniolizibu. Ak k vracaniu dôjde neskôr ako 1 hodinu po podaní dávky, pacient nemá užívať ďalšiu dávku.

## Osobitné populácie

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť leniolizibu u detí vo veku menej ako 12 rokov alebo s hmotnosťou nižšou ako 45 kg neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### *Starší ľudia*

Neexistujú žiadne údaje o pacientoch vo veku 65 rokov a starších. U starších pacientov sa neodporúča žiadna úprava dávkovania.

### *Porucha funkcie obličiek*

Leniolizib nebol študovaný u pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatínu (CrCl) 15 až 89 ml/min). U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávkovania.

### *Porucha funkcie pečene*

Leniolizib nebol študovaný u pacientov s poruchou funkcie pečene. Používanie leniolizibu sa neodporúča u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B alebo C na stupnici Childa-Pugha).

## Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Joenja sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehĺtať celé. Tablety nerozdeľujte, nedrvtite ani nežujte.

### *Látky znižujúce žalúdočnú kyselinu*

Pacienti, ktorí chronicky užívajú lokálne pôsobiace antacidá, majú antacidum užiť buď 2 hodiny pred podaním leniolizibu, alebo 2 hodiny po podaní leniolizibu (pozri časť 4.5).

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Nežiaduce udalosti súvisiace s imunitou

U pacientov užívajúcich iné inhibítory fosfoinozítid-3-kinázy delta (PI3K $\delta$ ) na liečbu hematologického alebo pevného nádoru došlo k závažným, niekedy smrteľným, nežiaducim udalostiam súvisiacim s imunitou, akými sú závažné infekcie, závažné kožné nežiaduce reakcie (*severe cutaneous adverse reaction*, SCAR), pneumonitída, závažná hnačka/kolitída a hepatotoxicita. Tieto závažné udalosti sa nespájali s používaním Joenji u pacientov s APDS. Joenja nie je schválená na liečbu hematologickej rakoviny, ani na liečbu pevných nádorov.

### Kombinácia s inhibítormi CYP3A4

Súbežná liečba so silným inhibítorom cytochrómu P450 (CYP)3A4 zvyšovala expozíciu leniolizibu. Je potrebné sa vyhnúť súbežnému používaniu leniolizibu so silnými inhibítormi CYP3A4 (pozri časť 4.5). Ak sa vyžaduje používanie silných inhibítorov CYP3A4, odporúča sa, aby sa užívanie Joenji prerušilo 2 dni pred podaním inhibítora CYP3A4. Joenja sa môže znova začať užívať 7 dní po ukončení liečby inhibítorom CYP3A4.

### Kombinácia s induktormi CYP3A4

Súbežné používanie môže viesť k zníženiu expozície leniolizibu, a tým zníženej účinnosti leniolizibu. Je preto potrebné vyhnúť sa súbežnému používaniu leniolizibu so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A4 (pozri časť 4.5).

### Kombinácia s inhibítormi proteínu rezistencie proti rakovine prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP)

Súbežné používanie môže viesť k zvýšenej expozícii leniolizibu, čo by mohlo zvýšiť riziko nežiaducich účinkov. Preto je potrebné sa vyhnúť súbežnému používaniu leniolizibu so silnými inhibítormi transportéra BCRP (pozri časť 4.5).

### Kombinácia so substrátmi transportérov organických aniónov OATP1B1, OATP1B3 a proteínu rezistencie proti rakovine prsníka (BCRP)

LeniolizibPri súbežnom podávaní zvýšil leniolizib systémovú expozíciu rosuvastatínu 2-násobne. Je preto potrebné sa vyhnúť súbežnému používaniu leniolizibu s liekmi, ktoré sú substrátmi týchto transportérov (pozri časť 4.5).

### Kombinácia so substrátmi OAT3

V prípade substrátov OAT3 s úzkym terapeutickým indexom (napr. metotrexát) je potrebné sledovať pacientov z hľadiska nežiaducich účinkov a zvážiť úpravu dávky, ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť (pozri časť 4.5).

### Substráty UDP-glukuronozyltransferázy (UGT) 1A1

*In vitro* je leniolizib inhibítorom UGT1A1, a hoci sa neočakáva relevantná klinická interakcia, má sa vyhnúť súbežnému podávaniu leniolizibu so substrátom UGT1A1 (pozri časť 4.5).

### Látky znižujúce žalúdočnú kyselinu

Pacienti, ktorí chronicky užívajú antacidá, majú antacidum užiť buď 2 hodiny pred podaním Joenji, alebo 2 hodiny po podaní Joenji (pozri časť 4.5).

### Reprodukčná toxicita

Ženy vo fertilnom veku musia počas užívania Joenjia a 1 týždeň po užití poslednej dávky používať vysoko účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6). Joenja sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinné metódy antikoncepcie. Pred začatím liečby Joenjou overte stav tehotenstva u žien v reprodukčnom veku.

### Pomocné látky so známym účinkom

#### *Obsah laktózy*

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

#### *Obsah sodíka*

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Lieky ovplyvňujúce farmakokinetiku leniolizibu

#### *Inhibitory CYP3A4*

Leniolizib sa primárne eliminuje prostredníctvom oxidačného metabolizmu (primárne hydroxyláciou a dealkyláciou) prostredníctvom CYP izoenzýmov (najmä CYP3A4, 95,4 %). V štúdií so zdravými dospelými viedlo súbežné podávanie leniolizibu a itrakonazolu, silného inhibítora CYP3A4, ku 2-násobnému zvýšeniu expozície leniolizibu. Súbežnému používaniu leniolizibu spolu so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. kobicistát, danoprevir, elvitegravir, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir, ombitasvir, paritaprevir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telitromycín, tipranavir, troleandomycín, vorikonazol) je potrebné sa vyhnúť (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### *Induktory CYP3A4*

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s leniolizibom a silnými ani stredne silnými induktormi CYP3A4. Súbežné používanie môže viesť k redukcii expozície leniolizibu, a tým zníženej účinnosti leniolizibu. Je preto potrebné sa vyhnúť súbežnému používaniu leniolizibu so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A4 (napr. avasimib, karbamazepín, mitotán, fenobarbital, fenytoín, rifabutín, rifampicín, ľubovník bodkovaný, bosentan, efavirenz, etravirín, modafenil, nafcilín) (pozri časť 4.4).

#### *Inhibitory BCRP*

Leniolizib je substrátom transportérov BCRP. Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie medzi leniolizibom a silnými inhibítormi BCRP. Súbežné používanie môže viesť k zvýšenej expozícii leniolizibu, čo by mohlo viesť k zvýšenému riziku nežiaducich účinkov. Preto je potrebné sa vyhnúť súbežnému používaniu leniolizibu so silnými inhibítormi BCRP (napr. kurkumín, cyklosporín) (pozri časť 4.4).

#### *Látky znižujúce žalúdočnú kyselinu*

Leniolizib vykazuje rozpustnosť závislú od pH, pričom pri vyšších hodnotách pH má nižšiu rozpustnosť. Lokálne pôsobiace antacidá (napr. antacidá na báze horčíka, hliníka a vápnika, hydrogénuhličitan sodný) sa majú užiť buď 2 hodiny pred podaním leniolizibu, alebo 2 hodiny po podaní leniolizibu (pozri časti 4.2 a 4.4).

### Lieky, ktorých expozíciu mení leniolizib

#### *Substráty OATP1B1, OATP1B3 a BCRP*

Pri súbežnom podávaní zvýšil leniolizib expozíciu rosuvastatínu dvojnásobne. Je potrebné sa vyhnúť súbežnému používaniu leniolizibu s liekmi, ktoré sú substrátmi OATP1B1, OATP1B3 a BCRP (napr. rosuvastatín, pitavastatín, letermovir).

#### *Substráty OAT3*

Leniolizib je inhibítor OAT3 a môže zvýšiť systémovú expozíciu substrátov OAT3 (napr. adefovir, baricitinib, bumetanid, cefaklor, ceftizoxím, ciprofloxacín, famotidín, furosemid, metotrexát, oseltamivir karboxylát, benzylpenicilín [penicilín G], tenofovir). Pri súbežnom podávaní zvýšil leniolizib expozíciu furosemidu 1,4-násobne. Je potrebné sa vyhnúť súbežnému používaniu leniolizibu s liekmi, ktoré sú substrátmi OAT3 s úzkym terapeutickým indexom (napr. metotrexát).

#### *Substráty UDP-glukuronozyltransferázy (UGT) 1A1*

*In vitro* je leniolizib inhibítorom UGT1A1, a hoci sa neočakáva relevantná klinická interakcia, súbežnému podávaniu leniolizibu spolu so substrátom UGT1A1 (napr. irinotekanom) je potrebné sa vyhnúť.

#### *Hormonálna antikoncepcia*

Podanie leniolizibu s jednorázovou dávkou perorálnej antikoncepcie obsahujúcej etinylestradiol a levonorgestrel zvýšilo expozíciu etinylestradiolu o približne 30 %, pričom nemalo žiadny účinok na expozíciu levonorgestrelu. Nie je pravdepodobné, že by zvýšenie expozície etinylestradiolu znižovalo účinnosť kombinovanej perorálnej antikoncepcie zloženej z etinylestradiolu a levonorgestrelu.

## Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby Joenjou a 1 týždeň po poslednej dávke používať vysoko účinné metódy antikoncepcie. Leniolizib môže na základe zistení zo štúdií na zvieratách spôsobiť poškodenie plodu (pozri časť 5.3). Pred začatím liečby Joenjou je potrebné overiť, či žena v reprodukčnom veku nie je tehotná.

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití leniolizibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Joenja sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinné metódy antikoncepcie.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa leniolizib a jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakokinetické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie leniolizibu do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Laktácia má byť počas liečby Joenja ukončená.

#### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku leniolizibu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách preukázali účinky na samčie reprodukčné orgány (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Leniolizib nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami počas liečby leniolizibom boli bolesť hlavy (32 %), vracanie (16 %), zvýšenie telesnej hmotnosti (13 %) a alopecia (11 %). Na základe laboratórnych údajov z klinických štúdií sa u 33 % pacientov zaznamenalo zníženie počtu neutrofilov.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnosť leniolizibu sa vyhodnocovala u 38 dospievajúcich a dospelých pacientov s APDS, ktorí sa zúčastnili placebom kontrolovanej časti štúdie 2201 a nezaslepenej štúdie bezpečnosti. Tridsaťsedem z 38 pacientov dostávalo leniolizib 70 mg perorálne dvakrát denne počas najmenej 60 týždňov a 84 % bolo vystavených leniolizibu 108 týždňov alebo dlhšie. Medián trvania liečby leniolizibom bol približne 4 roky a 10 pacientov bolo vystavených leniolizibu viac ako 5 rokov.

Nasledujúci zoznam nežiaducich reakcií je založený na skúsenostiach hlásených počas klinických skúšaní a po uvedení na trh. Nežiaduce reakcie v tabuľke 1 sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ) a zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ) a neznáme (frekvencia sa

nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každého zoskupenia podľa frekvencie sa nežiaduce reakcie uvádzajú v poradí podľa klesajúcej frekvencie.

**Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduca reakcia</b>	<b>Frekvencia</b>
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita*	Neznáme
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Vracanie	Veľmi časté
	Dyspepsia	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia	Veľmi časté
	Atopická dermatitída**	Časté
	Vyrážka	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava	Časté
Laboratorne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hmotnosť	Veľmi časté
	Znížený počet neutrofilov	Veľmi časté

\* Precitlivosť: vrátane svrbenia, začervenania kože, žihľavky, vyrážky, ťažkostí s dýchaním alebo prehĺtaním (z hlásení po uvedení lieku Joenja na trh).

\*\* Atopická dermatitída: vrátane atopickej dermatitídy a ekzému.

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Znížený počet neutrofilov*

U siedmych (33 %) pacientov, ktorí dostávali leniolizib, sa vyvinul prechodný absolútny počet neutrofilov (ANC) 500 až 1 500 buniek/ $\mu$ l. U žiadneho pacienta sa nevyvinul ANC < 500 buniek/ $\mu$ l a nebola hlásená žiadna infekcia spojená s neutropéniou. U jedného pacienta došlo k poklesu počtu neutrofilov 3. stupňa, pričom tento pokles sa považoval za súvisiaci s leniolizibom.

#### *Hypersenzitivita*

Počas používania Joenji po uvedení lieku na trh boli zistené reakcie z precitlivosti.

### Pediatrická populácia

V klinických skúšaní bolo leniolizibom liečených trinásť pacientov vo veku 12 až 17 rokov. Frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií boli podobné ako u dospelých.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Ak dôjde k predávkovaniu, pacient musí byť sledovaný, či sa u neho neobjavia prejavy toxicity (pozri časť 4.8). Liečba predávkovania leniolizibom pozostáva zo všeobecných podporných opatrení zahŕňajúcich sledovanie životných funkcií, ako aj pozorovania klinického stavu pacienta.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulanciá, iné imunostimulanciá, ATC kód: L03AX22

## Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Leniolizib selektívne inhibuje PI3K $\delta$  blokováním aktívneho väzobného miesta PI3K $\delta$ . Varianty zosilňujúce funkciu v géne kódujúcom katalytickú podjednotku p110 $\delta$  (vedúce k APDS1) aj varianty eliminujúce funkciu v regulačnej podjednotke p85 $\alpha$  (vedúce k APDS2) vedú k hyperaktívnej PI3K $\delta$  signalizácii, ktorá spôsobuje zvýšenú produkciu fosfatidylinozitol 3,4,5-trifosfátu a následnej („downstream“) fosforylovanej proteínkinázy B (pAkt). Prostredníctvom inhibície PI3K $\delta$  a tým znížením tvorby PIP3 sa znižuje hyperaktivita downstream dráhy Akt/cicavčieho cieľa rapamycínu (mTOR), následne sa normalizujú deficiencie a dysregulácia B-bunkových a T-bunkových populácií.

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť leniolizibu sa vyhodnocovala v štúdiu 2201, 12-týždňovej randomizovanej, zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdiu fázy 2/3 u 31 pacientov s potvrdeným patogénnym variantom spojeným s APDS buď v *PIK3CD*, alebo v *PIK3RI*. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2 : 1 na užívanie buď leniolizibu 70 mg, alebo placebo, dvakrát denne. Východiskové demografické údaje pacientov sú uvedené v tabuľke 2.

**Tabuľka 2** Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia (Štúdia 2201)

Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia	Leniolizib 70 mg (N = 21)	Placebo (N = 10)
<b>Demografia</b>		
<b>Vekový<sup>1</sup> priemer (roky) (SD)</b>	22,2 (10,00)	26,7 (13,43)
<b>Vekové kategórie</b>		
< 18, n (%) (min., max.)	8 (38) (12, 17)	4 (40) (15, 17)
≥ 18, n (%) (min., max.)	13 (62) (18, 54)	6 (60) (18, 48)
<b>Pohlavie, n (%)</b>		
MužiŽeny	11 (52) 10 (48)	4 (40) 6 (60)
<b>Rasa, n (%)</b>		
Aziati	1 (5)	1 (10)
Černosi	1 (5)	1 (10)
Belosi	18 (86)	7 (70)
Iná	1 (5)	1 (10)
<b>Etnický pôvod, n (%)</b>		
Hispanci alebo Latinoameričania	0	1 (10)
Nehispáncialebo	14 (67)	7 (70)
Latinoameričania	7 (33)	2 (20)
Neuvedený		
<b>Charakteristiky ochorenia</b>		
<b>APDS 1 (variant <i>PIK3CD</i>), n (%)</b>	16 (76)	9 (90)
<b>APDS 2 (variant <i>PIK3RI</i>), n (%)</b>	5 (24)	1 (10)
<b>Súbežne užívané glukokortikoidy, n (%)</b>	12 (57)	6 (60)
<b>Súbežne užívaný imunoglobulín G (IgG), n (%)</b>	14 (67)	7 (70)
<b>Predchádzajúce používanie rapamycínu/sirolimusu, n (%)</b>	4 (19)	3 (30)

SD – štandardná odchýlka

<sup>1</sup>Vek pacientov zo štúdie od -4. dňa po začiatok dávkovania.

Pacienti mali nodálnu a/alebo extranodálnu lymfoproliferačnú meranú prostredníctvom indexovej nodálnej lézie vybranej podľa Chesonovej metodológie na CT alebo MRI a klinické nálezy a prejavy kompatibilné s APDS (napr. opakované oto-sino-pulmonálne infekcie v anamnéze, dysfunkcia orgánov). Inhibítory mTOR a inhibítory PI3K $\delta$  (selektívne alebo neselektívne) boli zakázané počas 6 týždňov od začiatku štúdie i počas celého trvania štúdie. Okrem toho boli zo štúdie vylúčení pacienti, ktorí boli predtým alebo súbežne liečení látkami eliminujúcimi B-bunky (napr. rituximab),

počas 6 mesiacov od začiatku štúdie, pokiaľ nebol absolútny počet B-lymfocytov v krvi normálny. Počas štúdie boli zakázané látky eliminujúce B-bunky.

Koprimárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti boli zlepšenie lymfoproliferácie merané prostredníctvom zmeny lymfadenopatie oproti východiskovému stavu, pričom zmena sa merala prostredníctvom log10-transformovaného súčtu výsledných priemerov (SPD) indexových lézií, a normalizácia imunofenotypu meraná prostredníctvom percenta B-buniek bez predošlého vystavenia lieku z celkových B-buniek. Tabuľka 3 uvádza výsledky pre koprimárne koncové ukazovatele.

**Tabuľka 3 Primárna analýza zmeny oproti východiskovému stavu v 12. týždni (85. deň)**

	<b>Leniolizib (N = 21)</b>	<b>Placebo (N = 10)</b>
<b>Log10-transformovaný SPD indexových lézií (okrem pacientov s 0 léziami vo východiskovom stave)<sup>a</sup></b>		
n <sup>b</sup>	18	8
Východiskový priemer (SD)	3,03 (0,42)	3,05 (0,39)
Zmena oproti východiskovému stavu, LS priemer (SE)	-0,30 (0,04)	-0,06 (0,06)
Rozdiel oproti placebo (95 % IS)		-0,24 (-0,37; -0,11)
p-hodnota		0,0012
<b>Percento B-buniek bez predošlého vystavenia lieku z celkových B-buniek (pacienti s &lt; 48 % B-buniek bez predošlého vystavenia lieku vo východiskovom stave)<sup>c</sup></b>		
n <sup>d</sup>	8	5
Východiskový <sup>e</sup> priemer (SD)	27,16 (13,16)	30,51 (7,97)
Zmena oproti východiskovému stavu, LS priemer (SE)	34,76 (3,08)	-5,37 (3,95)
Rozdiel oproti placebo (95 % IS)		40,13 (28,51; 51,75)
p-hodnota		< 0,0001

IS = interval spoľahlivosti; SD = štandardná odchýlka; SE = štandardná chyba; SPD = súčet výsledných priemerov; LS priemer = priemer najmenších štvorcov

Poznámka: zmena LS priemeru oproti východiskovému stavu, rozdiel v zmene LS priemeru oproti východiskovému stavu medzi leniolizibom a placebo a jeho p-hodnota sa získali na základe analýzy kovariančného modelu s liečbou, pričom kovariačnými veličinami boli fixný účinok a log10-transformované východiskové SPD. Použitie glukokortikoidov aj použitie i. v. Ig vo východiskovom stave boli zahrnuté ako kategorické (áno/nie) kovariačné veličiny.

<sup>a</sup>Zmena veľkosti indexovej lézie sa merala použitím log10-transformovaného súčtu súčtu priemerov (SPD) najväčších lymfatických uzlín (maximálne 6) identifikovaných podľa Chesonových kritérií na CT/MRI.

<sup>b</sup>Z analýzy boli vylúčení 2 pacienti z každej liečebnej skupiny z dôvodu odchýlenia sa od protokolu a 1 pacient na leniolizibe, u ktorého došlo k úplnému vymiznutiu indexovej lézie identifikovanej vo východiskovom stave.

<sup>c</sup>Do analýzy boli zahrnutí len pacienti so zníženým percentom B-buniek bez predošlého vystavenia lieku vo východiskovom stave (definovaným ako nižším ako 48 %, čo je najnižšia hodnota vo všetkých vekových kategóriách uvádzaná v literatúre).

<sup>d</sup>Z analýzy boli vylúčení 2 pacienti z každej liečebnej skupiny z dôvodu odchýlenia sa od protokolu, 5 pacienti užívajúci leniolizib a 3 pacienti užívajúci placebo, ktorí mali viac alebo presne 48 % B-buniek bez predošlého vystavenia lieku vo východiskovom stave, 5 pacienti užívajúci leniolizib, ktorí nemali žiadne meranie na 85. deň a 1 pacient užívajúci leniolizib, ktorý nemal východiskové meranie.

<sup>e</sup>Východiskový stav je definovaný ako aritmetický priemer východiskovej hodnoty a hodnoty v 1. deň, keď boli obe k dispozícii, a ak jedna z nich chýbala, použila sa existujúca hodnota.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s leniolizibom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri APDS (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

### Mimoriadne okolnosti

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika leniolizibu sa študovala u zdravých osôb a dospelých a dospievajúcich pacientov s APDS. Dosiahnutie ustáleného stavu koncentrácie liečiva je možné očakávať po približne 2 až 3 dňoch liečby leniolizibom. Farmakokinetika leniolizibu je u pacientov s APDS podobná ako u zdravých účastníkov.

### Absorpcia

V placebom kontrolovanej štúdií so zvyšujúcou sa jednou dávkou alebo so zvyšujúcimi sa viacerými dávkami u zdravých účastníkov sa leniolizib rýchlo absorboval v stave nalačno s mediánom času do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie ( $t_{max}$ ) približne 1 hodinu po podaní dávky.  $T_{max}$  sa javil ako nezávislý od dávky a po viacnásobných perorálnych dávkach sa nemenil.

### *Vplyv stravy*

Súbežné podávanie jednej 70 mg dávky leniolizibu s jedlom s vysokým obsahom tuku oneskorilo mieru absorpcie ( $T_{max}$ ) o 3 hodiny (0,64 h [nalačno] až 3,51 h [po jedle]) a znižovalo  $C_{max}$  priemerne o 41 %, avšak nepredlžovalo absorpciu (plocha pod krivkou [AUC]). Neočakáva sa, že vplyv stravy na absorpciu leniolizibu bude klinicky významný (pozri časť 4.2).

### Distribúcia

Systémový pokles plazmatickej koncentrácie leniolizibu je v priebehu určitého časového obdobia biexponenciálny, z čoho vyplýva oneskorenie distribúcie smerom k periférnym tkanivám. Zdanlivý terminálny eliminačný polčas ( $t_{1/2}$ ) je približne 10 hodín (odhad na základe vyplavenia lieku v ustálenom stave). Medián perorálneho distribučného objemu počas terminálnej fázy bol v rozsahu od 33 l do 57 l, z čoho vyplýva, že leniolizib má stredný až nízky distribučný objem. U ľudí je *in vitro* pomer krvi/plazma 0,643.

### Biotransformácia

Leniolizib bol na 60 % metabolizovaný pečeňou, s CYP3A4 ako enzýmom, ktorý bol najdominantnejšie (95,4 %) zapojený do primárneho oxidačného metabolizmu leniolizibu, pričom iné enzýmy sa podieľali v menšej miere (3,5 % CYP3A5, 0,7 % CYP1A2 a 0,4 % CYP2D6). Silná aktivita rekombinantného CYP1A1 naznačuje možné zapojenie sa tohto enzýmu do biotransformácie leniolizibu v extrahepatálnych tkanivách. Ako cesty vylučovania sa nedajú vylúčiť sekrécia tenkým črevom prostredníctvom BCRP a extrahepatálneho CYP1A1.

### Eliminácia

Hmotnostná rovnováha perorálnej dávky 70 mg  $^{14}C$ -leniolizibu bola 92,5 % (štandardná odchýlka: 2,3 %) 168 hodín po podaní dávky (ráno na 8. deň).

$^{14}C$ -leniolizib sa vylučoval predovšetkým stolicou (67,0 %), zatiaľ čo vylučovanie močom predstavovalo približne 25,5 %. Približne 70 %  $^{14}C$ -leniolizibu sa opäť obnovilo do 48 hodín. Počas podávania dvakrát denne s odstupom približne 12 hodín sa leniolizib akumuluje približne 1,4-násobne pri dosahovaní ustáleného stavu (rozsah 1,0 až 2,2), čo zodpovedá efektívnemu polčasu ( $t_{1/2}$ ) približne 7 hodín.

### *Linearita/nelinearita*

Z analýzy proporcionality dávky systémovej expozície lieku (AUC a maximálna plazmatická koncentrácia [ $C_{max}$ ]) vyplýva, že farmakokinetika leniolizibu je lineárna aj vo vzťahu k dávke (20 až 140 mg podávaných dvakrát denne a jednotlivé dávky 10 až 400 mg/deň), aj vo vzťahu k času.

## Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

*Ex vivo* farmakodynamika leniolizibu (podiel pAkt-pozitívnych B-buniek) sa vyhodnocovala intraindividuálne s dávkami 10, 30 a 70 mg dvakrát denne počas 4 týždňov na každej dávkovej úrovni u pacientov s APDS. V rámci skúmaného dávkového rozsahu sa vyššie plazmatické koncentrácie leniolizibu vo všeobecnosti spájali s vyššou redukciou pAkt-pozitívnych B-buniek a vyššie dávky sa spájali s mierne vyšším maximálnym poklesom, ako aj trvalejším poklesom. Odhaduje sa, že liečba leniolizibom 70 mg dvakrát denne v ustálenom stave vedie k časovo spriemerovanému poklesu pAkt-pozitívnych B-buniek o približne 80 %.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### Toxicita po opakovanom podávaní

Účinky pozorované v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní sa primárne týkali hemolymfopoetického systému v súvislosti s imunomodulačnými vlastnosťami leniolizibu a gastrointestinálneho traktu myši, potkanov a opíc. Leniolizib spôsoboval elimináciu lymfoidných tkanív/zníženie aktivity v lymfoidných tkanivách a inhiboval protilátkovú reakciu závislú od T-buniek (*T cell dependent antibody response*, TDAR) u potkanov. V dôsledku imunosupresie sa pozorovalo zvýšenie oportúnnych kožných infekcií (u potkanov) a gastrointestinálnej toxicity (tzn. zápalu/infekcií u myši a opíc) vedúcich k závažnej hnačke a vracaniu (len u opíc). Pri NOAEL pre potkany a opice bola v štúdiách chronickej toxicity kombinovaná samčia/samičia plazmatická expozícia ( $AUC_{0-24h,u}$ ) podobná expozícii u ľudí pri liečebnej dávke.

#### Genotoxicita a karcinogenita

V štúdiách genotoxicity leniolizib nepreukázal mutagénny, klastogénny ani aneugénny potenciál. V štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní sa nezistili žiadne prejavy karcinogénneho potenciálu (napr. hyperplázia/neoplázia). Dlhodobé štúdie na zvieratách na vyhodnocovanie karcinogénneho potenciálu leniolizibu sa neuskutočnili.

#### Reprodukčná a vývinová toxicita

V 26-týždňovej štúdií na potkanoch korelovali nižšie hmotnosti prostaty so zníženou sekréciou, ktorá bola pozorovaná mikroskopicky. V tejto štúdií a v 10-týždňovej štúdií na mladých potkanoch boli nižšie hmotnosti semenníkov a nadsemenníkov a nižší počet spermií spojené so znížením zárodočného epitelu a okrúhlych spermatíd a stratou spermatocytov. K týmto histologickým nálezom došlo pri dávke 90 mg/kg/deň, respektíve  $\geq 40$  mg/kg/deň (čo zodpovedá 2,4-násobku, respektíve 1,5-násobku maximálnej dávky odporúčanej pre ľudí na základe AUC). Žiadne účinky na samčiu ani samičiu fertilitu alebo reprodukčnú výkonnosť sa nezaznamenali u potkanov až do dávky 90 mg/kg/deň (čo zodpovedá 2,4-násobku až 3,8-násobku maximálnej dávky odporúčanej pre ľudí na základe AUC).

Embryonálne a fetálne vývinové štúdie na potkanoch a králikoch preukázali mikroftalmiu, ako aj zmenšenie veľkosti očnej jamky (potkany a králiky) a anoftalmiu (len potkany) pri najvyšších hladinách dávky (120, respektíve 100 mg/kg/deň). U králikov sa pri dávke od 30 mg/kg/deň hlásila aj aglosia. NOAEL pre embryofetálny vývin boli 30 mg/kg/deň u potkanov a 10 mg/kg/deň u králikov, čo zodpovedá približne 1,7-násobku, respektíve 0,1-násobku maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí na základe AUC. Na základe predložených údajov preto možno dospieť k záveru, že leniolizib je teratogénny u potkanov i králikov a mohol by predstavovať potenciálne klinické riziko.

V štúdiách prenatálnej a postnatálnej vývinovej toxicity na potkanoch sa nežiaduce reakcie na potomstvo v období pred odstavením manifestovali ako znížené prežívanie mláďat a opakovane nižšia hmotnosť mláďat pretrvávajúca počas odstavení, pričom tieto účinky sa pozorovali pri dávkach 90 mg/kg/deň podávaných samiciam. Leniolizib sa detegoval vo všetkých laktačných študovaných vzorkách, pričom koncentrácie leniolizibu sa zvyšovali na dávke závislým spôsobom, čo viedlo ku koncentrácii, ktorá bola približne 2-násobne až 3-násobne vyššia ako plazmatická koncentrácia u samíc pri dávke 10 až 30 mg/kg/deň.

V 10-týždňovej štúdiu na mladých potkanoch, ktorá začala so zvieratami vo veku 7 dní, bola hlásená zvýšená miera mortality počas obdobia pred odstavením pri dávke 90 mg/kg/deň (AUC hladiny merané po prvej dávke boli 9,5-násobne vyššie ako hladiny pri maximálnej dávke odporúčanej pre ľudí).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

Monohdrát laktózy  
Mikrokryštalická celulóza (E460)  
Hypromelóza (E464)  
Sodná soľ karboxymetylškrobu A  
Stearát horečnatý (E572)  
Koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551)

#### Filmový obal tablety

Hypromelóza (E464)  
Oxid titaničitý (E171)  
Monohdrát žltého oxidu železitého (E172)  
Červený oxid železitý (E172)  
Mastenec (E553b)  
Polyetylén glykol (E1521)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

30 mesiacov

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Fľaštičky z polyetylénu s vysokou hustotou s hliníkovým indukčným tesnením a detským bezpečnostným polypropylénovým uzáverom so závitom.

Jedno balenie obsahuje 1 fľaštičku so 60 tabletami.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/26/2034/001

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE  
POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII  
ZA MIMORIADNÝCH OKOLNOSTÍ**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

## **E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

<b>Popis</b>	<b>Termín vykonania</b>
<p>Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii: S cieľom ďalej charakterizovať dlhodobú bezpečnosť a účinnosť leniolizibu na liečbu syndrómu aktivovanej fosfoinozítid-3-kinázy delta (APDS) u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou 45 kg alebo viac držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná a predloží výsledky neintervenčnej štúdie založenej na registri pacientov, v rámci ktorého sa budú zhromažďovať údaje o bezpečnosti aj účinnosti.</p>	<p>Každý rok (s každoročným prehodnotením) Konečné výsledky skúšania po 10-ročnom ďalšom sledovaní</p>
<p>Aby sa zabezpečilo primerané monitorovanie bezpečnosti a účinnosti leniolizibu pri liečbe APDS u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou 45 kg alebo viac, držiteľ rozhodnutia o registrácii bude každý rok poskytovať aktualizácie všetkých nových informácií týkajúcich sa bezpečnosti a účinnosti leniolizibu.</p>	<p>Každý rok (s každoročným prehodnotením)</p>

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Joenja 70 mg filmom obalené tablety  
leniolizib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna filmom obalená tableta obsahuje leniolizib-fosfát zodpovedajúci 70 mg leniolizibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje aj monohydrát laktózy. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

**Filmom obalená tableta**  
60 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Perorálne použitie  
Tablety prehltajte vcelku. Tablety nerozdeľujte, nedrvtte ani nežujte.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

EU/1/26/2034/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Joenja 70 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK FEAŠTIČKY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Joenja 70 mg filmom obalené tablety  
leniolizib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna filmom obalená tableta obsahuje leniolizib-fosfát zodpovedajúci 70 mg leniolizibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje aj monohydrát laktózy.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta  
60 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Perorálne použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/26/2034/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Neaplikovateľné.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Neaplikovateľné.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

Neaplikovateľné.

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Joenja 70 mg filmom obalené tablety leniolizib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete vy alebo vaše dieťa užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Joenja a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Joenju
3. Ako užívať Joenju
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Joenju
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Joenja a na čo sa používa

Joenja obsahuje liečivo leniolizib, ktorý patrí do skupiny liekov nazývaných imunostimulanty (lieky, ktoré zvyšujú schopnosť imunitného systému, prirodzenej obranyschopnosti tela, bojovať proti infekciám a chorobám).

Joenja sa používa na liečbu syndrómu aktivovanej fosfoinozítid-3-kinázy delta (*activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome*, APDS) u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s hmotnosťou najmenej 45 kg. U ľudí s APDS imunitný systém nepracuje správne, takže nie sú schopní bojovať proti infekciám.

Liečivo v lieku Joenja, leniolizib, zabraňuje aktivácii bielkoviny známej ako fosfoinozítid-3-kináza delta (PI3K $\delta$ ), ktorá sa podieľa na regulácii imunitného systému. U ľudí s APDS je PI3K $\delta$  nadmerne aktívna. Blokovanie nadmernej aktivity PI3K $\delta$  pomáha leniolizib normalizovať (upraviť) imunitný systém, a tým potenciálne spomaľuje postup ochorenia.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Joenju

**Neužívajte Joenju**

- ak ste alergický na leniolizib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 „Obsah balenia a ďalšie informácie“).

**Upozornenia a opatrenia**

Ak počas užívania Joenji ochoriete, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

U pacientov užívajúcich iné inhibítory PI3Kδ na liečbu ochorení iných ako APDS sa vyskytli závažné a niekedy smrteľné infekcie, závažné kožné reakcie (vyrážka, svrbenie, olupovanie kože), ťažkosti s dýchaním, závažná hnačka alebo kolitída (zápal čriev) a problémy s pečeňou. Tieto závažné udalosti neboli hlásené v klinických skúšaníach s Joenjou.

### **Deti a dospievajúci**

Nedávajte Joenju deťom mladším ako 12 rokov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 45 kg, pretože v tejto vekovej skupine nebola študovaná.

### **Iné lieky a Joenja**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, pretože sa s Joenjou nemajú užívať:

Nasledujúce lieky môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov pri užívaní Joenji zvyšovaním hladín Joenji v krvi:

- kobicistát, elvitegravir, indinavir, lopinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir – používané na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV),
- kurkumín – rastlinný liek proti zápalu,
- cyklosporín – používaný na liečbu odmietnutia transplantovaného orgánu,
- danoprevir, ombitasvir, paritaprevir – používané na liečbu hepatitídy C (HCV),
- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – používané na liečbu plesňových infekcií,
- telitromycín, troleandomycín – používané na liečbu bakteriálnych infekcií.

Nasledujúce lieky môžu znížiť účinok Joenji znižovaním množstva Joenji v krvi:

- antacidum (antacidá na báze hliníka, horčíka a vápnika, hydrogénuhličitan sodný) – na pálenie záhy alebo tráviace ťažkosti v dôsledku nadmerného množstva žalúdočnej kyseliny (pozri časť 3 „Ako užívať Joenju“),
- avasimib – používaný na liečbu usadzovania cholesterolového plaku v cievach,
- bosentan – používaný na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH),
- karbamazepín, fenobarbital, fenytoín – používaný na liečbu epilepsie,
- efavirenz, etravirín – používané na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV),
- mitotán – liečba rakoviny,
- modafinil – na liečbu nadmernej spavosti cez deň (narkolepsie),
- nafcilín, rifabutín, rifampicín – na bakteriálne infekcie,
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) – rastlinný liek na depresiu a problémy so spánkom.

Joenja môže zvýšiť riziko vedľajších účinkov nasledujúcich liekov zvyšovaním množstva týchto liekov v krvi:

- adefovir – používa sa na liečbu hepatitídy B (HBV),
- baricitinib – používa sa na liečbu reumatoidnej artritídy,
- benzylpenicilín (penicilín G), cefaklor, ceftizoxím, ciprofloxacín – na liečbu bakteriálnych infekcií,
- bumetanid, furosemid – používajú sa na odstránenie soli (sodíka) a vody z tela,

- famotidín – používa sa na predchádzanie a liečbu pálenia záhy alebo tráviacich ťažkostí spôsobených nadmerným množstvom žalúdočnej kyseliny,
- irinotekan – na liečbu rakoviny hrubého čreva alebo konečníka,
- letermovir – na predchádzanie cytomegalovírusovej (CMV) infekcie,
- metotrexát – liečba rakoviny,
- oseltamivir karboxylát – používa sa na liečbu infekcie vírusom chrípky,
- rosuvastatín, pitavastatín – na znižovanie hladiny cholesterolu,
- tenofovir – používa sa na liečbu HBV a HIV.

Ak si nie ste istí, či sa vás vyššie uvedené informácie týkajú, opýtajte sa svojho lekára.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Váš lekár urobí pred začatím liečby Joenjou test, aby zistil, či nie ste tehotná.

### **Tehotenstvo**

Joenja sa neodporúča užívať počas tehotenstva. Štúdie na zvieratách naznačujú, že tento liek môže poškodiť vaše nenarodené dieťa. Nie sú k dispozícii žiadne informácie o bezpečnosti tohto lieku u tehotných žien.

Joenja sa neodporúča podávať ženám, ktoré by mohli otehotnieť, pokiaľ nepoužívajú vysoko účinné metódy antikoncepcie počas liečby a najmenej 1 týždeň po užití poslednej dávky Joenji. Na vhodné metódy antikoncepcie sa opýtajte svojho lekára.

Ak si po začatí liečby Joenjou myslíte, že môžete byť tehotná, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

### **Dojčenie**

Počas užívania Joenji nedojčíte. Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi pred užitím tohto lieku. Nie je totiž známe, či Joenja môže prechádzať do materského mlieka, alebo či by nemala vplyv na vaše dieťa.

### **Plodnosť**

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku leniolizibu na plodnosť u ľudí. Štúdie na zvieratách naznačujú možné riziko vplyvu Joenji na mužskú plodnosť. Skôr, ako začnete užívať tento liek, povedzte to svojmu lekárovi.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Tento liek nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **Joenja obsahuje monohydrát laktózy**

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

### **Joenja obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať Joenju**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

### **Odporúčaná dávka je**

Jedna 70 mg tableta dvakrát denne s odstupom približne 12 hodín u dospelých a dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších s hmotnosťou viac ako 45 kg.

Ak do 1 hodiny po užití tablety dôjde k vracaniu, ihneď užite ďalšiu tabletu. Ak ste vracali viac ako 1 hodinu po užití tablety, počkajte a nasledujúcu dávku užite vo svojom zvyčajnom plánovanom čase.

Joenja sa užíva ústami (perorálne). Tento liek sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehĺtať celé. Tablety nerozdeľujte, nedrvtite ani nežujte.

Antacidá užívajte 2 hodiny pred užitím Joenji alebo 2 hodiny po užití Joenji. Joenja sa môže navzájom ovplyvňovať s inými liekmi (pozri časť 2, „Iné lieky a Joenja“).

#### **Ak užijete viac Joenji, ako máte**

Ak k tomu dôjde, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo najbližšie oddelenie pohotovosti, aby vám poradili. Flaštičku a túto písomnú informáciu majte so sebou, aby ste mohli jednoducho opísať, čo ste užili.

#### **Ak zabudnete užiť Joenju**

Ak zabudnete užiť Joenju vo zvyčajnom čase, užite tabletu hneď, ako si spomeniete. Ak od vynechania dávky uplynulo viac ako 6 hodín, tabletu neužívajte. Počkajte a nasledujúcu dávku užite vo svojom zvyčajnom plánovanom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

#### **Ak prestanete užívať Joenju**

Neprestávajte užívať tento liek, pokiaľ vám to nepovie váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky sa môžu vyskytovať s nasledovnou častotou výskytu:

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- bolesť hlavy,
- vracanie,
- vypadávanie vlasov,
- zvýšená telesná hmotnosť,
- znížená hladina neutrofilov, určitého typu bielych krviniek.

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- dyspepsia (tráviace ťažkosti),
- vyrážka,
- atopická dermatitída (svrbivá, červená a suchá pokožka u ľudí náchylných na alergie)
- únava.

**Neznáme** (častotou výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- alergická reakcia (precitlivenosť) vrátane svrbenia, začervenania kože, žihľavky, vyrážky, ťažkostí s dýchaním alebo prehĺtaním.

#### **Ďalšie vedľajšie účinky u dospievajúcich**

V klinických skúšaníach lieku Joenja boli vedľajšie účinky u dospievajúcich podobné ako u dospelých pacientov.

## Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Joenju

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaštičke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Joenja obsahuje

- Liečivo je leniolizib. Jedna filmom obalená tableta obsahuje leniolizib-fosfát zodpovedajúci 70 mg leniolizibu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza (E460), hypromelóza (E464), sodná soľ karboxymetylškrobu A, stearát horečnatý (E572), koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551), oxid titaničitý (E171), monohydrát žltého oxidu železitého (E172), červený oxid železitý (E172), mastenec (E553b), polyetylén glykol (E1521) (pozri časť 2 „Joenja obsahuje laktózu a sodík“).

### Ako vyzerá Joenja a obsah balenia

Joenja 70 mg filmom obalené tablety sú žlté, oválne, obojstranne vypuklé filmom obalené tablety so skosenými okrajmi, ktoré majú na jednej strane vyrazené číslo „70“ a na druhej strane nápis „LNB“.

Jedno balenie obsahuje 1 fľaštičku so 60 tabletami.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**France**

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

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

**Portugal**

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

**Ireland**

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

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  
Holandsko  
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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

#### **PRÍLOHA IV**

**ZÁVERY TÝKAJÚCE SA UDELENIA POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH ZA  
MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE LIEKY**

### **Závěry předložené Evropskou agentúrou pre lieky:**

- **Povolenie na uvedenie na trh za mimoriadnych okolností**

Výbor CHMP po posúdení žiadosti zastáva názor, že vyváženosť rizika a prínosu je priaznivá, a preto odporúča udeliť povolenie na uvedenie na trh za mimoriadnych okolností, ako je to podrobnejšie opísané v Európskej verejnej hodnotiacej správe.