

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Joenja 70 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje leniolisib fosfat, kar ustreza 70 mg leniolisiba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 241,16 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Približno 16 mm dolga, 6,3 mm široka in 6,0 mm debela rumena, ovalna, bikonveksna filmsko obložena tableta s poševnim robom ter vtisnjeno oznako »70« na eni strani in »LNB« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Joenja je indicirano za zdravljenje sindroma aktivirane fosfoinozimid 3-kinaze delta (APDS - activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome) pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več s telesno maso 45 kg ali več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora začeti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem primarnih imunskih pomanjkljivosti.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 70 mg leniolisiba dvakrat na dan v razmiku približno 12 ur. Zdravilo Joenja je indicirano pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, s telesno maso 45 kg ali več.

Zdravljenje mora trajati, dokler je prisotna korist ali dokler ne pride do nesprejemljive toksičnosti.

Izpuščeni odmerki

Če je od izpuščenega odmerka preteklo več kot 6 ur, bolnik ne sme vzeti izpuščenega odmerka, temveč mora nadaljevati z odmerjanjem ob naslednjem predvidenem času.

Če se v 1 uri po zaužitju leniolisiba pojavi bruhanje, mora bolnik čim prej vzeti še eno tableto leniolisiba. Če se bruhanje pojavi več kot 1 uro po odmerku, bolnik ne sme vzeti dodatnega odmerka.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost leniolisiba pri otrocih, starih do 12 let oziroma s telesno maso pod 45 kg, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejši

Podatkov pri bolnikih, starih 65 let in več, ni. Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic (očistek kreatinina (CrCL) od 15 do 89 ml/min) leniolisiba niso preučevali. Pri bolnikih z okvaro ledvic ni priporočil za prilagajanje odmerkov.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter leniolisiba niso preučevali. Uporaba leniolisiba pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (razred po Child-Pughu B ali C) ni priporočljiva.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Joenja se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti cele. Tablet se ne sme deliti, drobiti ali žvečiti.

Zdravila zazmanjšanje kislosti želodčnega soka

Bolniki, ki redno uporabljajo lokalno delujoče antacide, morajo antacid vzeti 2 uri pred uporabo leniolisiba ali 2 uri po njej (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Neželeni učinki, povezani z imunskim sistemom

Pri bolnikih, ki so prejeli druge zaviralce fosfatidilinozitol 3-kinaze delta (PI3K δ) za zdravljenje hematoloških ali solidnih oblik raka, so se pojavili resni z imunskim sistemom povezani neželeni učinki, kot so hude okužbe, hudi kožni neželeni učinki (SCAR – severe cutaneous adverse reactions), pnevmonitis, huda driska/kolitis in hepatotoksičnost, ki so se včasih končali s smrtnim izidom. Ti resni neželeni učinki pri bolnikih z APDS niso bili povezani z uporabo zdravila Joenja. Zdravilo Joenja ni odobreno za zdravljenje hematoloških ali solidnih oblik raka.

Sočasna uporaba z zaviralci CYP3A4

Sočasno zdravljenje z močnim zaviralcem citokroma P450 (CYP)3A4 je povečalo izpostavljenost leniolisibu. Sočasni uporabi leniolisiba z močnimi zaviralci CYP3A4 se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5). Če je potrebna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4, je priporočljivo, da se zdravilo Joenja preneha uporabljati 2 dni pred dajanjem zaviralca CYP3A4. Zdravilo Joenja se lahko ponovno začne uporabljati 7 dni po prenehanju uporabe zaviralca CYP3A4.

Sočasna uporaba z induktorji CYP3A4

Zaradi sočasne uporabe se lahko zmanjša izpostavljenost leniolisibu in s tem učinkovitost leniolisiba. Zato se je treba izogibati sočasni uporabi leniolisiba z močnimi in zmernimi induktorji CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z zaviralci BCRP (breast cancer resistance protein)

Zaradi sočasne uporabe se lahko poveča izpostavljenost leniolisibu, kar lahko pripelje do povečanega tveganja za neželene učinke. Zato se je treba izogibati sočasni uporabi leniolisiba z močnimi zaviralci transporterja BCRP (protein odpornosti pri raku dojk) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z organskim anionskim transporterjem (OAT)P1B1, OATP1B3 in substrati proteina odpornosti pri raku dojk (BCRP)

Pri sočasni uporabi je leniolisib 2-kratno povečal sistemsko izpostavljenost rosuvastatinu. Sočasni uporabi leniolisiba z zdravili, ki so substrati teh transporterjev, se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s substrati OAT3

Bolnike, ki uporabljajo substrate OAT3 z ozkim terapevtskim indeksom (npr. metotreksat), spremljajte glede neželenih dogodkov in razmislite o prilagoditvi odmerka, če se ni mogoče izogniti sočasni uporabi (glejte poglavje 4.5).

Substrati UDP-glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1

In vitro je leniolisib zaviralec UGT1A1 in čeprav ni pričakovati pomembnega kliničnega medsebojnega delovanja, se je treba izogibati sočasnemu dajanju leniolisiba s substratom UGT1A1 (glejte poglavje 4.5).

Zdravila za zmanjšanje kislosti želodčnega soka

Bolniki, ki redno uporabljajo antacide, morajo antacid vzeti 2 uri pred uporabo zdravila Joenja ali 2 uri po njej (glejte poglavje 4.5).

Škodljiv vpliv na razmnoževanje

Ženske v rodni dobi morajo med jemanjem zdravila Joenja in še 1 teden po zadnjem odmerku uporabljati zelo učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6). Zdravila Joenja ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zelo učinkovitih metod kontracepcije. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Joenja je treba preveriti stanje nosečnosti pri ženskah v rodni dobi.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Vsebnost laktoze

To zdravilo vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki vplivajo na farmakokinetiko leniolisiba

Zaviralci CYP3A4

Leniolisib se izloča predvsem z oksidativno presnovo (večinoma s hidroksilacijo in dealkilacijo) z izoencimi citokroma CYP (večinoma s CYP3A4, 95,4 %). V študiji pri zdravih odraslih preiskovancih je sočasno dajanje leniolisiba in itrakonazola, močnega zaviralca CYP3A4, povzročilo 2-kratno povečanje izpostavljenosti leniolisibu. Sočasni uporabi leniolisiba z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. kobicistatom, danoprevirjem, elvitegravirjem, indinavirjem, itrakonazolom, ketokonazolom, lopinavirjem, ombitasvirjem, paritaprevirjem, posakonazolom, ritonavirjem, sakvinavirjem, telitromicinom, tipranavirjem, troleandomicinom, vorikonazolom) se je treba izogibati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Induktorji CYP3A4

Študij o medsebojnem delovanju leniolisiba z močnimi in zmernimi induktorji CYP3A4 niso izvedli. Zaradi sočasne uporabe se lahko zmanjša izpostavljenost leniolisibu in s tem učinkovitost leniolisiba, zato se je treba izogibati sočasni uporabi leniolisiba z močnimi in zmernimi induktorji CYP3A4 (npr. avasimibom, karbamazepinom, mitotanom, fenobarbitalom, fenitoinom, rifabutinom, rifampicinom, šentjanževko, bosentanom, efavirenzom, etravirinom, modafinilom, nafcilinom) (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci BCRP

Leniolisib je substrat transporterjev BCRP. Študij o medsebojnem delovanju leniolisiba z močnimi zaviralci BCRP niso izvedli. Zaradi sočasne uporabe se lahko poveča izpostavljenost leniolisibu, kar lahko pripelje do povečanega tveganja za neželene učinke. Zato se je treba izogibati sočasni uporabi leniolisiba z močnimi zaviralci BCRP (npr. kurkuminom, ciklosoporinom) (glejte poglavje 4.4).

Zdravila za zmanjšanje kislosti želodčnega soka Topnost leniolisiba je odvisna od pH, pri čemer je topnost pri višjih vrednostih pH manjša. Lokalno delujoče antacide (npr. antacide na osnovi magnezija, aluminija in kalcija ter natrijev bikarbonat) je treba vzeti 2 uri pred uporabo leniolisiba ali 2 uri po njej (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Zdravila s spremenjeno izpostavljenostjo zaradi leniolisiba

Substrati OATP1B1, OATP1B3 in BCRP

Pri sočasni uporabi je leniolisib 2-kratno povečal izpostavljenost rosuvastatinu. Izogibajte se sočasni uporabi leniolisiba z zdravili, ki so substrati OATP1B1, OATP1B3 in BCRP (npr. rosuvastatin, pitavastatin, letermovir).

Substrati OAT3

Leniolisib je zaviralec OAT3 in lahko poveča sistemsko izpostavljenost substratom OAT3 (npr. adefovir, baricitinib, bumetanid, cefaklor, ceftizoksime, ciprofloksacin, famotidin, furosemid, metotreksat, oseltamivir karboksilat, benzilpenicilin [penicilin G], tenofovir). Pri sočasni uporabi je leniolisib 1,4-kratno povečal izpostavljenost furosemidu. Izogibajte se sočasni uporabi leniolisiba z zdravili, ki so substrati OAT3 z ozkim terapevtskim indeksom (npr. metotreksat).

Substrati UDP-glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1

In vitro je leniolisib zaviralec UGT1A1 in čeprav ni pričakovati pomembnega kliničnega medsebojnega delovanja, se je treba izogibati sočasnemu dajanju leniolisiba s substratom UGT1A1 (npr. irinotekanom).

Hormonska kontracepcijska sredstva

Uporaba leniolisiba z enkratnim odmerkom peroralnega kontraceptiva, ki vsebuje etinilestradiol in levonorgestrel, je povečala izpostavljenost etinilestradiolu za približno 30 %, na izpostavljenost levonorgestrelu pa ni vplivala. Povečanje izpostavljenosti etinilestradiolu verjetno ne bo zmanjšalo učinkovitosti kombiniranega peroralnega kontraceptiva, sestavljenega iz etinilestradiola in levonorgestrela.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Joenja in še 1 teden po zadnjem odmerku uporabljati zelo učinkovite metode kontracepcije. Glede na ugotovitve iz študij na živalih lahko leniolisib škoduje plodu (glejte poglavje 5.3). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Joenja je treba preveriti stanje nosečnosti pri ženskah v rodni dobi.

Nosečnost

Podatkov o uporabi leniolisiba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila Joenja ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zelo učinkovitih metod kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se leniolisib in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakokinetični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje leniolisiba v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenčka/dojenčka ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Joenja je treba dojenje prekiniti.

Plodnost

Podatki o vplivu leniolisiba na plodnost pri ljudeh niso na voljo. Študije na živalih so pokazale vpliv na reproduktivne organe samcev (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Leniolisib nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali med zdravljenjem z leniolisibom, so bili glavobol (32 %), bruhanje (16 %), povečanje telesne mase (13 %) in alopecija (11 %). Na podlagi laboratorijskih podatkov iz kliničnih študij je pri 33 % bolnikov prišlo do zmanjšanja števila nevtrofilcev.

Preglednica neželenih učinkov

Varnost leniolisiba so ocenjevali pri 38 mladostnikih in odraslih bolnikih z APDS, ki so sodelovali v s placebom nadzorovanem delu študije 2201 in odprti študiji varnosti. Sedemintrideset od 38 bolnikov je prejelo leniolisib 70 mg peroralno dvakrat na dan vsaj 60 tednov, 84 % pa jih je bilo izpostavljenih 108 tednov ali dlje. Mediana trajanja zdravljenja z leniolisibom je bila približno 4 leta, 10 bolnikov pa je bilo leniolisibu izpostavljenih več kot 5 let.

Spodnji seznam neželenih učinkov temelji na izkušnjah iz kliničnih preskušanj in izkušnjah iz obdobja trženja. Neželeni učinki v preglednici 1 so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) ter neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pri vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni v padajočem vrstnem redu glede na njihovo pogostnost.

Preglednica 1 Neželeni učinki

| Organski sistem | Neželeni učinek | Pogostnost |
|---|--------------------------------|--------------------|
| Bolezni imunskega sistema | Preobčutljivost* | neznana pogostnost |
| Bolezni živčevja | glavobol | zelo pogosti |
| Bolezni prebavil | bruhanje | zelo pogosti |
| | dispepsija | pogosti |
| Bolezni kože in podkožja | alopecija | zelo pogosti |
| | Atopični dermatitis** | pogosti |
| | izpuščaj | pogosti |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | Utrujenost | pogosti |
| Preiskave | povečana telesna masa | zelo pogosti |
| | zmanjšano število nevtrofilcev | zelo pogosti |

* Preobčutljivost: vključno s srbenjem, pordelo kožo, koprivnico, izpuščajem, oteženim dihanjem ali požiranjem (na podlagi uporabe po dajanju zdravila Joenja na trg)

** Atopični dermatitis: vključno z atopičnim dermatitisom in ekcemom

Opis izbranih neželenih učinkov

Zmanjšano število nevtrofilcev

Pri sedmih (33 %) bolnikih, ki so prejeli leniolisib, se je pojavilo prehodno absolutno število nevtrofilcev (ANC - absolute neutrophil count) med 500 in 1500 celicami/ μ l. Pri nobenem bolniku se ANC zmanjšalo na < 500 celic/ μ l, poročil o okužbah, povezanih z nevtropenijo, pa ni bilo. Poročali so o enem primeru zmanjšanja števila nevtrofilcev 3. stopnje, ki so ga ocenili kot povezanega z leniolisibom.

Preobčutljivost

V obdobju trženja zdravila Joenja so opazili preobčutljivostne reakcije.

Pediatrična populacija

V kliničnih preskušanjih so z leniolisibom zdravili 13 bolnikov, starih od 12 do 17 let. Pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov so bile podobne kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerka je treba bolnika spremljati glede znakov toksičnosti (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje prevelikega odmerjanja leniolisiboma je sestavljeno iz splošnih podpornih ukrepov, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, druga zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L03AX22

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Leniolisib selektivno zavira PI3K δ z blokiranjem aktivnega mesta za vezavo PI3K δ . Variante pridobitve funkcije v genu, ki kodira katalitično podenoto p110 δ (posledica je APDS1), ali variante izgube funkcije v regulatorni podenoti p85 α (posledica je APDS2), vodijo v hiperaktivno signalizacijo PI3K δ , kar povzroči povečano proizvodnjo fosfatidilinozitola 3,4,5 trisfosfata in fosforilirane proteinske kinaze B (pAkt) v nadaljnji signalni poti. Z zaviranjem PI3K δ in zmanjšanjem proizvodnje PIP3 se zmanjša hiperaktivnost nadaljnje signalne poti Akt/tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR), posledično pa se normalizirajo pomanjkanje in motnje v regulaciji populacij celic B in T.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost leniolisiba je bila ocenjena v študiji 2201, 12-tedenski randomizirani, slepi, s placebom nadzorovani študiji faze 2/3 pri 31 bolnikih s potrjeno patogeno različico *PIK3CD* ali *PIK3RI*, povezano z APDS. Bolniki so bili v razmerju 2 proti 1 randomizirani na prejemanje 70 mg leniolisiba ali placeba dvakrat na dan. Demografski podatki bolnikov na začetku zdravljenja so predstavljeni v preglednici 2.

Preglednica 2 Demografske značilnosti in značilnosti boleznih ob izhodišču (študija 2201)

| Demografske značilnosti in značilnosti boleznih | Leniolisib 70 mg (N = 21) | Placebo (N = 10) |
|---|------------------------------|---------------------|
| Demografske značilnosti | | |
| Povprečna starost¹ v letih (SD) | 22,2 (10,00) | 26,7 (13,43) |
| Starostne kategorije | | |
| < 18, n (%) (najm., najv.) | 8 (38) (12, 17) | 4 (40) (15, 17) |
| ≥ 18, n (%) (najm., najv.) | 13 (62) (18, 54) | 6 (60) (18, 48) |
| Spol, n (%) | | |
| Moški | 11 (52) | 4 (40) |
| Ženske | 10 (48) | 6 (60) |
| Rasa, n (%) | | |
| Azijci | 1 (5) | 1 (10) |
| Temnopolti | 1 (5) | 1 (10) |
| Belci | 18 (86) | 7 (70) |
| Drugo | 1 (5) | 1 (10) |
| Etnična pripadnost, n (%) | | |
| Hispanci ali Latinoameričani | 0 | 1 (10) |
| Ne-Hispanci ali ne-Latinoameričani | 14 (67) | 7 (70) |
| Ni podatka | 7 (33) | 2 (20) |
| Značilnosti boleznih | | |
| APDS 1 (varianta <i>PIK3CD</i>), n (%) | 16 (76) | 9 (90) |
| APDS 2 (varianta <i>PIK3RI</i>), n (%) | 5 (24) | 1 (10) |
| Sočasni glukokortikoidi, n (%) | 12 (57) | 6 (60) |
| Sočasni imunoglobulin G (IgG), n (%) | 14 (67) | 7 (70) |
| Predhodna uporaba rapamicina/sirolimusa, n (%) | 4 (19) | 3 (30) |

SD – standardni odklon

¹Starost bolnika od dneva študije –4 do prvega odmerka

Bolniki so imeli nodalno in/ali ekстранodalno limfoproliferacijo, merjeno z indekso nodalno lezijo, izbrano po Chesonovi metodologiji na CT ali MRI, ter klinične ugotovitve in manifestacije, združljive z APDS (npr. anamneza ponavljajočih se oto-sino-pulmonalnih okužb, motnje v delovanju organov). Zaviralci mTOR ter zaviralci PI3K δ (selektivni ali neselektivni) so bili prepovedani 6 tednov od izhodišča in ves čas študije. Poleg tega so bili iz študije izključeni bolniki, ki so bili v 6 mesecih od

izhodišča zdravljeni s predhodnimi ali sočasnimi zdravili za izčrpavanje celic B (npr. rituksimab), razen če so bili absolutni limfociti B v krvi normalni. Zdravila, ki izčrpavajo celice B, so bila prepovedana ves čas študije.

Soprimarna končna cilja učinkovitosti sta bila izboljšanje limfoproliferacije, merjeno s spremembo limfadenopatije glede na izhodiščno vrednost, merjeno z log10-transformirano vsoto premerov produkta (SPD - sum of product diameters) indeksnih lezij, in normalizacija imunofenotipa, merjena z deležem naivnih celic B med vsemi celicami B. V preglednici 3 so predstavljeni rezultati za soprimarne opazovane dogodke.

Preglednica 3 Primarna analiza spremembe glede na izhodiščno vrednost v 12. tednu (85. dan)

| | Leniolisib (N = 21) | Placebo (N = 10) |
|---|--------------------------------|-----------------------------|
| Log10-transformiran SPD indeksnih lezij (brez bolnikov z 0 lezijami ob izhodišču)^a | | |
| n ^b | 18 | 8 |
| Povprečje ob izhodišču (SD) | 3,03 (0,42) | 3,05 (0,39) |
| Sprememba od izhodišča, povprečje LS (SE) | -0,30 (0,04) | -0,06 (0,06) |
| Razlika glede na placebo (95-% IZ) | | -0,24 (-0,37; -0,11) |
| p-vrednost | | 0,0012 |
| Odstotek naivnih celic B izmed vseh celic B (bolniki z < 48 % naivnih celic B ob izhodišču)^c | | |
| n ^d | 8 | 5 |
| Povprečje ob izhodišču ^e (SD) | 27,16 (13,16) | 30,51 (7,97) |
| Sprememba od izhodišča, povprečje LS (SE) | 34,76 (3,08) | -5,37 (3,95) |
| Razlika glede na placebo (95-% IZ) | | 40,13 (28,51; 51,75) |
| p-vrednost | | < 0,0001 |

IZ = interval zaupanja; SD = standardni odklon; SE = standardna napaka; SPD = vsota premerov izdelka; vs = glede na; povprečje LS = povprečje najmanjših kvadratov

Opomba: Povprečna sprememba LS od izhodiščne vrednosti, razlika v povprečni spremembi LS od izhodiščne vrednosti med leniolisibom in placebo ter njena p-vrednost so bile pridobljene iz modela analize kovariance z zdravljenjem kot fiksni učinek in log10-transformirana vrednost SPD ob izhodišču kot sopspremenljivke. Uporaba glukokortikoidov in i.v. Ig ob izhodišču je bila vključena kot kategorična (da/ne) sopspremenljivka.

^a Sprememba velikosti indeksne lezije je bila izmerjena z log10-transformirano vsoto SPD največjih bezgavk (največ 6), opredeljenih po Chesonovih kriterijih na CT/MRI.

^b Iz analize sta bila izključena 2 bolnika iz vsake skupine zdravljenja zaradi odstopanj od protokola in 1 bolnik na leniolisibu, pri katerem je prišlo do popolne odstranitve indeksne lezije, ugotovljene ob izhodišču.

^c V analizo so bili vključeni samo bolniki z zmanjšanim odstotkom naivnih celic B ob izhodišču (opredeljenim kot manj kot 48 %, kar je v literaturi najmanjša vrednost za vse starosti).

^d Iz analize sta bila izključena 2 bolnika iz vsake skupine zdravljenja zaradi odstopanj od protokola, 5 bolnikov z leniolisibom in 3 bolniki s placebo, z 48 % naivnih celic B ob izhodišču ali več, 5 bolnikov z leniolisibom brez meritev na 85. dan in 1 bolnik z leniolisibom brez meritev ob izhodišču.

^e Izhodiščna vrednost je opredeljena kot aritmetična sredina vrednosti ob izhodišču in vrednosti 1. dne, če sta bili obe na voljo, če pa je katera od vrednosti manjkala, je bila uporabljena obstoječa vrednost.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z leniolisibom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri APDS (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Izjemne okoliščine

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v »izjemnih okoliščinah«. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko leniolisiba so preučevali pri zdravih preiskovancih ter odraslih in mladostnikih z APDS. Pričakuje se, da bodo koncentracije zdravila v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene po približno 2 do 3 dneh zdravljenja z leniolisibom. Farmakokinetika leniolisiba je pri zdravih udeležencih in bolnikih z APDS podobna.

Absorpcija

V s placebom nadzorovani študiji z naraščajočimi enkratnimi in večkratnimi odmerki pri zdravih udeležencih se je leniolisib hitro absorbiral na tešče z mediano časa do največje plazemske koncentracije (t_{max}) približno 1 uro po odmerku. Vrednost T_{max} je bila neodvisna od odmerka in se po več peroralnih odmerkih ni spremenila.

Učinek hrane

Sočasna uporaba enkratnega odmerka 70 mg leniolisiba z zelo mastnim obrokom je povzročila zamik hitrosti absorpcije (T_{max}) za 3 ure (od 0,64 h [na tešče] do 3,51 h [po obroku]) in zmanjšala C_{max} v povprečju za 41 %, ne pa tudi obsega absorpcije (površina pod krivuljo, AUC). Ni pričakovati, da bi bil vpliv hrane na absorpcijo leniolisiba klinično pomemben (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Sistemski upad koncentracije leniolisiba v plazmi s časom je bi eksponenten, kar kaže na zakasnitev porazdelitve v periferna tkiva. Navidezno končno izkločanje $t_{1/2}$ je približno 10 ur (ocena na podlagi spiranja zdravila v stanju dinamičnega ravnovesja). Mediana peroralnega volumna porazdelitve v terminalni fazi je bila od 33 l do 57 l, kar kaže na to, da ima leniolisib zmeren do majhen volumen porazdelitve. Pri ljudeh je razmerje med krvjo in plazmo *in vitro* znašalo 0,643.

Biotransformacija

Leniolisib se je v 60 % presnavljal v jetrih, pri čemer je bil CYP3A4 prevladujoči encim (95,4 %), vključen v primarno oksidativno presnovo leniolisiba, drugi encimi pa so prispevali manjši delež (3,5 % CYP3A5, 0,7 % CYP1A2 in 0,4 % CYP2D6). Velika aktivnost rekombinantnega CYP1A1 kaže na možno vključenost tega encima v biotransformacijo leniolisiba v zunajjetrnih tkivih. Izločanja skozi črevesje z BCRP in zunajjetrnim CYP1A1 ni mogoče izključiti kot načina izločanja.

Izločanje

Masna bilanca peroralnega odmerka 70 mg ^{14}C -leniolisiba je bila 168 ur po odmerku (zjutraj 8. dne) 92,5 % (standardni odklon: 2,3 %).

^{14}C -leniolisib se je večinoma izločal z blatom (67,0 %), z urinom pa se ga je izločilo približno 25,5 %. Približno 70 % ^{14}C -leniolisiba se je izločilo v 48 urah. Med odmerjanjem dvakrat na dan v razmiku približno 12 ur se leniolisib pri doseganju stanja dinamičnega ravnovesja kopiči približno 1,4-kratno (razpon od 1,0 do 2,2), kar je skladno z učinkovitim razpolovnim časom ($t_{1/2}$) približno 7 ur.

Linearnost/nelinearnost

Analiza sorazmernosti sistemske izpostavljenosti zdravilu (AUC in največja plazemska koncentracija [C_{max}]) z odmerkom kaže, da je farmakokinetika leniolisiba linearna glede na odmerke (odmerjanje od 20 do 140 mg dvakrat na dan in enkratni odmerki od 10 do 400 mg/dan) in čas.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Farmakodinamiko leniolisiba *ex vivo* (delež pAkt-pozitivnih celic B) so ocenili intraindividualno pri 10, 30 in 70 mg dvakrat na dan 4 tedne pri vsaki ravni odmerka pri bolnikih z APDS. V raziskanem razponu odmerkov so bile višje plazemske koncentracije leniolisiba na splošno povezane z večjim

zmanjšanem števila pAkt-pozitivnih celic B, višji odmerki pa so bili povezani z nekoliko večjim najvišjim zmanjšanjem in tudi trajnejšim zmanjšanjem. Ocenjuje se, da zdravljenje z leniolisibom 70 mg dvakrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja povzroči časovno povprečno zmanjšanje pAkt-pozitivnih celic B za približno 80 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Učinki, opaženi v študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, so bili pri miših, podganah in opicah predvsem na hemolimfopoetski sistem, ti so bili povezani z imunomodulatornimi lastnostmi leniolisiba, ter na prebavila. Pri podganah je leniolisib povzročil izčrpavanje/zmanjšanje aktivnosti v limfoidnih tkivih in zaviral odziv protiteles, odvisen od celic T (TDAR). Zaradi imunosupresije so opazili porast oportunističnih okužb kože (pri podganah) in toksičnost za prebavila (tj. vnetje/okužbe pri miših in opicah), kar je pripeljalo do hude driske in bruhanja (samo pri opicah). Pri vrednostih NOAEL za podgane in opice v študijah kronične toksičnosti je bila kombinirana izpostavljenost samcev/samic v plazmi ($AUC_{0-24h, u}$) podobna izpostavljenosti ljudi pri terapevtskem odmerku.

Genotoksičnost in kancerogenost

Leniolisib v študijah genotoksičnosti ni pokazal mutagenega, klastogenega ali anevgenega potenciala. V študijah toksičnosti večkratnega odmerjanja niso odkrili znakov kancerogenega potenciala (npr. hiperplazije/neoplazije). Dolgoročnih študij na živalih za oceno kancerogenega potenciala leniolisiba niso izvedli.

Reproduktivna in razvojna toksičnost

V 26-tedenski študiji na podganah je bila manjša masa prostate povezana z zmanjšanim izločanjem, ki je bilo vidno mikroskopsko. V tej študiji in študiji na 10-tedenskih nedoraslih podganah so bile manjše mase testisov in epididimisa ter manjše število spermijev povezani z zmanjšanjem zarodnega epitelijskega in okroglih spermatid ter izgubo spermatocitov. Do teh histoloških ugotovitev je prišlo pri 90 oziroma ≥ 40 mg/kg/dan (kar ustreza 2,4- oziroma 1,5-kratniku največjega priporočenega odmerka za človeka na podlagi AUC). Pri podganah pri odmerkih do 90 mg/kg/dan (kar ustreza 2,4- do 3,8-kratniku največjega priporočenega odmerka za človeka na podlagi AUC) niso opazili nobenih učinkov na plodnost samcev ali samic ali sposobnost razmnoževanja.

Študije embrionalnega in fetalnega razvoja na podganah in kuncih so pokazale mikroftalmijo ter zmanjšano velikost očesne orbite (podgane in kunci) in anoftalmijo (samo podgane) pri največjih odmerkih (120 oziroma 100 mg/kg/dan). Pri kuncih so pri odmerkih od 30 mg/kg/dan poročali tudi o aglosiji. Vrednosti NOAEL za razvoj zarodka in ploda so znašale 30 mg/kg/dan pri podganah in 10 mg/kg/dan pri kuncih, kar ustreza približno 1,7- oziroma 0,1-kratniku največjega priporočenega odmerka za človeka na podlagi AUC. Zato je na podlagi predloženih podatkov mogoče sklepati, da je leniolisib teratogen pri podganah in kuncih ter da lahko predstavlja potencialno klinično tveganje.

V študiji razvojne toksičnosti pri podganah pred rojstvom in po njem so bili pri odmerkih za matere 90 mg/kg/dan opaženi škodljivi učinki na potomce v obdobju med odstavitvijo, ki so se kazali kot zmanjšano preživetje mladičev in trajno manjša telesna masa mladičev po odstavitvi. Leniolisib so odkrili v vseh vzorcih iz študije laktacije, pri čemer se je koncentracija leniolisiba povečevala v odvisnosti od odmerka, tako da je bila koncentracija pri odmerkih od 10 do 30 mg/kg/dan približno 2- do 3-krat večja od koncentracije v plazmi matere.

V 10-tedenski študiji na mladih podganah, ki se je začela na 7 dni starih živalih, so v obdobju pred odstavitvijo pri odmerku 90 mg/kg/dan poročali o povečani umrljivosti (vrednosti AUC, izmerjene po prvem odmerku, so bile 9,5-krat višje kot pri največjem priporočenem odmerku za človeka).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
hipromeloza (E464)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
magnezijev stearat (E572)
koloidni brezvodni silicijev dioksid (E551)

Filmska obloga tablete

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid monohidrat (E172)
rdeči železov oksid (E172)
smukec (E553b)
polietilenglikol (E1521)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz polietilena visoke gostote z za otroke varno, aluminijsko indukcijsko zatesnjeno navojno zaporko.

Eno pakiranje vsebuje 1 plastenko s 60 tabletami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/26/2034/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

| Opis | Do datuma |
|---|---|
| <p>Neintervencijska študija varnosti po dajanju zdravila na trg (PASS): za dodatno opredelitev dolgoročne varnosti in učinkovitosti leniolisiba pri zdravljenju sindroma aktivirane fosfoinozitud 3-kinaze delta (APDS) pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, s telesno maso 45 kg ali več mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti neintervencijsko študijo na osnovi registra pri bolnikih, ki zbira opazovane dogodke za varnost ter učinkovitost, in predložiti njene rezultate.</p> | <p>Letno (z letno oceno) Končno poročilo CSR po 10-letnem spremljanju</p> |
| <p>Za zagotavljanje ustreznega spremljanja varnosti in učinkovitosti leniolisiba pri zdravljenju APDS pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, s telesno maso 45 kg ali več mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti letne posodobitve z vsemi novimi podatki o varnosti in učinkovitosti leniolisiba.</p> | <p>Letno (z letno oceno)</p> |

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Joenja 70 mg filmsko obložene tablete
leniolisib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje leniolisib fosfat, kar ustreza 70 mg leniolisiba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo monohidrat. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Tablete pogoltnite cele. Tablet ne delite, drobite ali žvečite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2034/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Joenja 70 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA PLASTENKI

1. IME ZDRAVILA

Joenja 70 mg filmsko obložene tablete
leniolisib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje leniolisib fosfat, kar ustreza 70 mg leniolisiba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2034/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Navedba smiselno ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Joenja 70 mg filmsko obložene tablete leniolisib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden vi ali vaš otrok začnete jemati to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Joenja in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Joenja
3. Kako jemati zdravilo Joenja
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Joenja
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Joenja in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Joenja vsebuje učinkovino leniolisib, ki spada v skupino zdravil, imenovanih zdravila za spodbujanje imunskega odziva (zdravila, ki povečajo sposobnost imunskega sistema, naravnega obrambnega sistema telesa, za boj proti okužbi in bolezni).

Zdravilo Joenja se uporablja pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, s telesno maso 45 kg ali več za zdravljenje sindroma aktivirane fosfoinozitud 3-kinaze delta (APDS – activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome). Pri osebah z APDS imunski sistem ne deluje pravilno, zato se niso sposobni boriti proti okužbam.

Učinkovina v zdravilu Joenja, leniolisib, zavira aktivacijo beljakovine, imenovane fosfoinozitud 3-kinaza delta (PI3K δ), ki je vključena v nadzor imunskega sistema. Pri osebah z APDS je beljakovina PI3K δ čezmerno aktivna. Z zaviranjem čezmerne aktivnosti beljakovine PI3K δ leniolisib pomaga normalizirati imunski sistem, kar lahko upočasni napredovanje bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Joenja

Ne jemljite zdravila Joenja

- če ste alergični na leniolisib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 »Vsebina pakiranja in dodatne informacije«).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Takoj obvestite zdravnika, če med jemanjem zdravila Joenja zbolite.

Pri bolnikih, ki so prejeli druge zaviralce PI3Kδ za zdravljenje bolezni, ki niso vključevale APDS, so se pojavile resne okužbe, včasih s smrtnim izidom, hude kožne reakcije (izpuščaj, srbenje, luščenje kože), oteženo dihanje, huda driska ali kolitis (vnetje črevesa) in težave z jetri. V kliničnih preskušanjih zdravila Joenja niso poročali o teh resnih neželenih učinkih.

Otroci in mladostniki

Otrokom, mlajšim od 12 let ali s telesno maso pod 45 kg, zdravila Joenja ne dajajte, ker pri tej starostni skupini ni bilo raziskano.

Druga zdravila in zdravilo Joenja

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero od naslednjih zdravil, saj jih ne smete jemati skupaj z zdravilom Joenja:

Naslednja zdravila lahko povečajo tveganje neželenih učinkov zdravila Joenja, saj povečajo ravni zdravila Joenja v krvi:

- kobicistat, elvitegravir, indinavir, lopinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir – uporabljajo se za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV),
- kurkumin – zeliščno zdravilo za vnetje
- ciklosporin – uporablja se za zdravljenje zavrnitve organa po presaditvi
- danoprevir, ombitasvir, paritaprevir – uporabljajo se za zdravljenje hepatitisa C (HCV),
- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – uporabljajo se za zdravljenje glivičnih okužb,
- telitromicin, troleandomicin – uporabljata se za zdravljenje bakterijskih okužb.

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Joenja, saj zmanjšajo količino zdravila Joenja v krvi:

- antacid (antacidi na osnovi aluminija, magnezija in kalcija, natrijev bikarbonat) – uporablja se pri zgagi ali prebavnih motnjah zaradi presežka želodčne kisline (glejte poglavje 3, »Kako jemati zdravilo Joenja«),
- avasimib – uporablja se za zdravljenje kopičenja holesterolnih oblog v arterijah,
- bosentan – uporablja se za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH),
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin – uporabljajo se za zdravljenje epilepsije,
- efavirenz, etravirin – uporabljata se za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV),
- mitotan – za zdravljenje raka,
- modafinil – za zdravljenje čezmerne dnevne zaspanosti (narkolepsije),
- nafcilin, rifabutin, rifampicin – za bakterijske okužbe,
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*) – zdravilo rastlinskega izvora za depresijo in težave s spanjem.

Zdravilo Joenja lahko poveča tveganje neželenih učinkov naslednjih zdravil, saj poveča količino teh zdravil v krvi:

- adefovir – uporablja se za zdravljenje hepatitisa B (HBV)

- baricitinib – uporablja se za zdravljenje revmatoidnega artritisa
- benzilpenicilin (penicilin G), cefaklor, ceftizoksam, ciprofloksacin – za bakterijske okužbe
- bumetanid, furosemid – uporabljata se za odstranjevanje soli (natrija) in vode iz telesa
- famotidin – uporablja se za preprečevanje in zdravljenje zgage ali prebavnih motenj zaradi presežka želodčne kisline
- irinotekan – za zdravljenje raka debelega črevesa ali danke,
- letermovir – za preprečevanje okužbe s citomegalovirusom (CMV),
- metotreksat – zdravljenje raka
- oseltamivir karboksilat – uporablja se za zdravljenje virusa gripe
- rosuvastatin, pitavastatin – za zniževanje holesterola.
- tenofovir – uporablja se za zdravljenje HBV in HIV

Če niste prepričani, ali kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Joenja bo zdravnik pri vas naročil preiskavo za ugotavljanje nosečnosti.

Nosečnost

Zdravila Joenja ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo. Študije na živalih kažejo, da lahko to zdravilo škoduje nerojenemu otroku. Podatkov o varnosti tega zdravila pri nosečnicah ni.

Zdravilo Joenja ni priporočljivo pri ženskah v rodni dobi, če med zdravljenjem in še najmanj 1 teden po zadnjem odmerku zdravila Joenja ne uporabljajo zelo učinkovitih metod kontracepcije. O primernih metodah kontracepcije se posvetujte z zdravnikom.

Če po začetku zdravljenja z zdravilom Joenja menite, da bi lahko bili noseči, o tem takoj obvestite svojega zdravnika.

Dojenje

Med jemanjem zdravila Joenja ne dojite. Če dojite ali načrtujete, da boste dojili, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Ni namreč znano, ali lahko zdravilo Joenja prehaja v materino mleko in ali bi to vplivalo na vašega otroka.

Plodnost

Podatki o vplivu leniolisiba na plodnost pri ljudeh niso na voljo. Študije na živalih kažejo na možno tveganje, da zdravilo Joenja vpliva na plodnost moških. Posvetujte se z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Zdravilo Joenja vsebuje laktozo monohidrat

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Joenja vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Joenja

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Priporočeni odmerek

Ena 70-mg tableta dvakrat na dan v razmiku približno 12 ur pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, s telesno maso več kot 45 kg.

Če se v 1 uri po zaužitju tablete pojavi bruhanje, takoj vzemite še eno tableto. Če bruha več kot 1 uro po zaužitju tablete, počakajte in naslednji odmerek vzemite ob običajnem predvidenem času.

Zdravilo Joenja je namenjeno peroralni uporabi. To zdravilo se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti cele. Tablet ne delite, drobite ali žvečite.

Antacide vzemite 2 uri pred jemanjem zdravila Joenja ali 2 uri po njem. Zdravilo Joenja lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili (glejte poglavje 2, »Druga zdravila in zdravilo Joenja«).

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Joenja, kot bi smeli

Če se to zgodi, se za nasvet nemudoma obrnite na zdravnika ali najbližjo enoto nujne pomoči. Plastenko in to navodilo imejte pri sebi, da boste lahko zlahka opisali, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Joenja

Če ste pozabili vzeti zdravilo Joenja ob običajnem času, vzemite tableto, takoj ko se spomnite. Tablete ne vzemite, če je od izpuščenega odmerka preteklo več kot 6 ur. Počakajte in naslednji odmerek vzemite ob običajnem predvidenem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Joenja

Ne prenehajte jemati tega zdravila, razen če vam to naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki se lahko pojavijo z naslednjo pogostnostjo:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- bruhanje
- izpadanje las
- povečana telesna masa
- zmanjšano število nevtrofilcev, vrste belih krvnih celic

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- dispepsija (prebavne motnje)
- izpuščaji
- atopični dermatitis (srbeča, pordela in suha koža pri ljudeh, nagnjenih k alergijam)
- utrujenost

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- alergijska reakcija (preobčutljivost), vključno s srbenjem, pordelo kožo, koprivnico, izpuščajem, oteženim dihanjem ali požiranjem

Dodatni neželeni učinki pri mladostnikih

Neželeni učinki pri mladostnikih in odraslih v kliničnih preskušanjih zdravila Joenja so bili podobni.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Joenja

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in platenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Joenja

- Učinkovina je leniolisib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje leniolisib fosfat, kar ustreza 70 mg leniolisiba.
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza (E460), hipromeloza (E464), natrijev karboksimetilškrob (vrsta A), magnezijev stearat (E572), koloidni brezvodni silicijev dioksid (E551), titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid monohidrat (E172), rdeči železov oksid (E172), smukey (E553b), polietilenglikol (E1521) (glejte poglavje 2 »Zdravilo Joenja vsebuje laktozo in natrij«).

Izgled zdravila Joenja in vsebina pakiranja

Zdravilo Joenja 70 mg filmsko obložene tablete so rumene, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete s poševnim robom z vtisnjeno oznako »70« na eni strani in »LNB« na drugi strani.

Eno pakiranje vsebuje 1 platenko s 60 tabletami.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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
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

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

Portugal

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

Hrvatska

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v »izjemnih okoliščinah«. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA IV

**SKLEPNE UGOTOVITVE O PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V
IZJEMNIH OKOLIŠČINAH, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA
ZDRAVILA**

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom v izjemnih okoliščinah**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) po obravnavi vloge meni, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno, da lahko priporoči izdajo dovoljenja za promet z zdravilom v izjemnih okoliščinah, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.