

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Joenja 70 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller leniolisibfosfat motsvarande 70 mg leniolisib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 241,16 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Gul, oval, bikonvex filmdragerad tablett med fasad kant med ”70”präglat på den ena sidan och ”LNB” på den andra sidan med en längd på cirka 16 mm, en bredd på 6,3 mm och en tjocklek på 6,0 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Joenja är indicerat för behandling av aktiverat fosfoinositid 3-kinas delta syndrom (APDS) hos vuxna och ungdomar från 12 år och äldre och som väger 45 kg eller mer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen måste initieras av en läkare med erfarenhet av att hantera primära immunbristsjukdomar.

Dosering

Den rekommenderade dosen är 70 mg leniolisib två gånger dagligen med cirka 12 timmars mellanrum. Joenja är indicerat för vuxna och ungdomar från 12 år och äldre och som väger 45 kg eller mer.

Behandlingen ska fortsätta så länge som klinisk nytta kan ses eller tills oacceptabel toxicitet uppstår.

Missad dos

Om en dos missas i mer än 6 timmar ska patienten inte ta den missade dosen utan återuppta doseringen vid nästa schemalagda tidpunkt.

Om kräkningar inträffar inom 1 timme efter att leniolisib har tagits ska patienten ta en ny tablett med leniolisib så snart som möjligt. Om kräkningar inträffar mer än 1 timme efter dosering ska patienten inte ta en extra dos.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för leniolisib för barn under 12 år eller under 45 kg har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Det finns inga data på patienter som är 65 år och äldre. Inga modifieringar av doseringen rekommenderas för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Leniolisib har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance (CrCl) 15 till 89 ml/min). Ingen justering av doseringen rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Leniolisib har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Användning av leniolisib rekommenderas inte till patienter med måttlig till svår nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B eller C).

Administreringssätt

Oral användning.

Joenja kan tas med eller utan mat. Tabletterna ska sväljas hela. Dela, krossa eller tugga inte tabletterna.

Magsyrereducerande läkemedel

Patienter som använder lokalt verkande antacida regelbundet ska ta antacida antingen 2 timmar före eller 2 timmar efter administrering av leniolisib (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Immunrelaterade biverkningar

Allvarliga, ibland dödliga, immunrelaterade biverkningar såsom allvarliga infektioner, allvarliga kutana biverkningar (SCAR), pneumonit, allvarlig diarré/kolit och levertoxicitet har förekommit hos patienter som fått andra hämmare av fosfoinositid 3-kinas delta (PI3K δ) för behandling av hematologiska eller solida cancerformer. Dessa allvarliga biverkningar har inte associerats med användning av Joenja hos patienter med APDS. Joenja är inte godkänd för behandling av hematologiska eller solida cancerformer.

Kombination med CYP3A4-hämmare

Samtidig behandling med en stark cytokrom P450 (CYP)3A4-hämmare ökade exponeringen för leniolisib. Undvik samtidig användning av leniolisib med starka CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.5). Om användning av starka CYP3A4-hämmare krävs rekommenderas det att Joenja sätts ut 2 dagar före administrering av CYP3A4-hämmare. Joenja kan återupptas 7 dagar efter utsättande av CYP3A4-hämmare.

Kombination med CYP3A4-inducerare

Samtidig användning kan resultera i minskad exponering för leniolisib och därmed minskad effekt av leniolisib. Därför ska samtidig användning av leniolisib med starka och måttliga CYP3A4-inducerare undvikas (se avsnitt 4.5).

Kombination med BCRP-hämmare

Samtidig användning kan resultera i ökad exponering för leniolisib, vilket i sin tur kan medföra en ökad risk för biverkningar. Därför bör samtidig användning av leniolisib och starka hämmare av transportproteinet BCRP (bröstcancerresistent protein) undvikas (se avsnitt 4.5).

Kombination med organiska anjontransportörer (OAT)P1B1, OATP1B3 och substrat för bröstcancerresistent protein (BCRP)

Vid samtidig administrering fördubblar leniolisib den systemiska exponeringen för rosuvastatin. Samtidig användning av leniolisib med läkemedel som är substrat för dessa transportörer ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Kombination med OAT3-substrat

För OAT3-substrat med ett snävt terapeutiskt index (t.ex. metotrexat) ska patienterna övervakas för biverkningar och dosjusteringar ska övervägas om samtidig administrering inte kan undvikas (se avsnitt 4.5).

Substrat för UDP-glukuronosyltransferas (UGT) 1A1

In vitro är leniolisib en hämmare av UGT1A1 och även om en relevant klinisk interaktion inte förväntas bör samtidig administrering undvikas av leniolisib tillsammans med ett substrat för UGT1A1 (se avsnitt 4.5).

Magsyrereducerande läkemedel

Patienter som använder antacida kroniskt ska ta antacida antingen 2 timmar före eller 2 timmar efter administrering av Joenja (se avsnitt 4.5).

Reproduktionstoxicitet

Fertila kvinnor ska använda mycket effektiva preventivmedel under behandling med Joenja och i 1 vecka efter den sista dosen (se avsnitt 4.6). Joenja rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel. Verifiera graviditetsstatus hos fertila kvinnor innan behandling med Joenja påbörjas.

Hjälpämnen med känd effekt

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som påverkar farmakokinetiken för leniolisib

CYP3A4-hämmare

Leniolisib elimineras främst genom oxidativ metabolism (främst hydroxylering och dealkylering) av CYP-isoenzymer (främst CYP3A4, 95,4 %). I en studie av friska vuxna personer resulterade samtidig administrering av leniolisib och itrakonazol, en stark CYP3A4-hämmare, i en fördubbling av exponeringen för leniolisib. Samtidig användning av leniolisib och starka CYP3A4-hämmare (t.ex. kobicistat, danoprevir, elvitegravir, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir, ombitasvir, paritaprevir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telitromycin, tipranavir, troleandomycin och vorikonazol) ska undvikas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

CYP3A4-inducerare

Inga interaktionsstudier har utförts med leniolisib och starka och måttliga CYP3A4-inducerare. Samtidig användning kan resultera i minskad exponering för leniolisib och därmed minskad effekt av leniolisib. Därför ska man undvika samtidig användning av leniolisib med starka och måttliga CYP3A4-inducerare (t.ex. avasimibe, karbamazepin, mitotan, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin, johannesört, bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil och nafcillin) (se avsnitt 4.4).

BCRP-hämmare

Leniolisib är ett substrat för BCRP-transportörer. Inga interaktionsstudier har genomförts med leniolisib och starka BCRP-hämmare. Samtidig användning kan resultera i ökad exponering för leniolisib, vilket kan medföra en ökad risk för biverkningar. Därför bör samtidig användning av leniolisib och starka BCRP-hämmare (t.ex. curcumin, cyklosporin) undvikas (se avsnitt 4.4).

Magsyrereducerande läkemedel

Leniolisib uppvisar pH-beroende löslighet med lägre löslighet vid högre pH-värden. Lokalverkande antacida (t.ex. magnesium-, aluminium- och kalciumbaserade antacider, natriumbikarbonat) ska tas 2 timmar före eller 2 timmar efter administrering av leniolisib (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Läkemedel vars exponering förändras av leniolisib

Substrat för OATP1B1, OATP1B3 och BCRP

Vid samtidig administrering fördubblade leniolisib exponeringen för rosuvastatin. Undvik samtidig användning av leniolisib med läkemedel som är substrat för OATP1B1, OATP1B3 och BCRP (t.ex. rosuvastatin, pitavastatin och letermovir).

Substrat för OAT3

Leniolisib är en OAT3-hämmare och kan öka den systemiska exponeringen för OAT3-substrat (t.ex. adefovir, baricitinib, bumetanid, cefaclor, ceftizoxim, ciprofloxacin, famotidin, furosemid, metotrexat, oseltamivirkarboxylat, bensylpenicillin [penicillin G], tenofovir). Vid samtidig administrering ökade leniolisib exponeringen för furosemid med 1,4. Undvik samtidig användning av leniolisib med läkemedel som är substrat för OAT3 och som har ett snävt terapeutiskt index (t.ex. metotrexat).

Substrat för UDP-glukuronosyltransferas (UGT) 1A1

In vitro är leniolisib en hämmare av UGT1A1 och även om en relevant klinisk interaktion inte förväntas bör samtidig administrering undvikas av leniolisib med ett substrat för UGT1A1 (t.ex. irinotekan).

Hormonella preventivmedel

Administrering av leniolisib med en engångsdos p-piller innehållande etinylestradiol och levonorgestrel ökade exponeringen av etinylestradiol med cirka 30 % utan effekt på exponeringen av levonorgestrel. Det är osannolikt att ökningen av exponeringen för etinylestradiol minskar effekten av ett kombinerat oralt preventivmedel som består av etinylestradiol och levonorgestrel.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor /preventivmedel för kvinnor

Fertila kvinnor ska använda mycket effektiva preventivmetoder under behandling med Joenja och i en vecka efter den sista dosen. Leniolisib kan orsaka fosterskador baserat på fynd från djurstudier (se avsnitt 5.3). Verifiera graviditetsstatus hos fertila kvinnor innan behandling med Joenja påbörjas.

Graviditet

Det finns inga data från användning av leniolisib hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Joenja rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel.

Amning

Det är okänt om leniolisib och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakokinetiska/toxikologiska data från djur har visat utsöndring av leniolisib i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk kan inte uteslutas för ammade nyfödda/spädbarn. Amning ska avbrytas under behandling med Joenja.

Fertilitet

Inga humandata om effekten av leniolisib på fertiliteten finns tillgängliga. Djurstudier har visat effekter på de manliga reproduktionsorganen (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Leniolisib har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna under behandling med leniolisib var huvudvärk (32 %), kräkningar (16 %), viktökning (13 %) och alopeci (11 %). Baserat på laboratoriedata från de kliniska studierna minskade antalet neutrofiler hos 33 % av patienterna.

Förteckning i tabellform över biverkningar

Säkerheten för leniolisib utvärderades hos 38 unga och vuxna patienter med APDS som deltog i den placebokontrollerade delen av studie 2201 och en oblandad säkerhetsstudie. Trettiosju av 38 patienter fick leniolisib 70 mg oralt 2 gånger dagligen i minst 60 veckor och 84 % exponerades i 108 veckor eller längre. Mediandurationen av leniolisibbehandlingen var cirka 4 år och 10 patienter exponerades för leniolisib i mer än 5 år.

Följande är en lista över biverkningar baserad på erfarenhet från kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning. Biverkningarna i tabell 1 är listade efter klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenser definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) och sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp visas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar

Klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet*	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga
Magtarmkanalen	Kräkningar	Mycket vanliga
	Dyspepsi	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Alopeci	Mycket vanliga
	Atopisk dermatit**	Vanliga
	Hudutslag	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Utmattning	Vanliga
Undersökningar och provtagningar	Viktökning	Mycket vanliga
	Minskat antal neutrofiler	Mycket vanliga

*Överkänslighet: inkluderande klåda, hudrodnad, nässelutslag, utslag, svårighet att andas eller svälja (baserat på användningen av Joenja efter godkännandet för försäljning)

**Atopisk dermatit: inklusive atopisk dermatit och eksem

Beskrivning av vissa biverkningar

Minskat antal neutrofiler

Sju patienter (33 %) av de som fick leniolisib utvecklade ett övergående absolut neutrofilantal (ANC) mellan 500 och 1 500 celler/mikroliter. Inga patienter utvecklade ANC < 500 celler/mikroliter och det fanns inga rapporter om infektion i samband med neutropeni. Ett fall av minskat neutrofilantal av grad 3 som ansågs vara relaterat till leniolisib rapporterades.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner har noterats vid användning efter godkännandet för försäljning av Joenja.

Pediatrik population

Tretton patienter i åldern 12 till 17 år behandlades med leniolisib i de kliniska prövningarna. Frekvens, typ och allvarlighetsgrad av biverkningar var liknande de för vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Om överdosering inträffar måste patienten övervakas med avseende på tecken på toxicitet (se avsnitt 4.8). Behandling av överdosering med leniolisib består av allmänna stödåtgärder inklusive övervakning av vitala tecken samt observation av patientens kliniska status.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, övriga immunstimulerande medel, ATC-kod: L03AX22

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Leniolisib hämmar selektivt PI3K δ genom att blockera det aktiva bindningsstället för PI3K δ . Varianter med ökad funktion i genen som kodar för p110 δ -katalytisk underenhet (som resulterar i APDS1) eller varianter med förlust av funktion i p85 α -regulatorisk underenhet (som resulterar i APDS2) leder båda till hyperaktiv PI3K δ -signalering som leder till ökad produktion av fosfatidylinositol-3,4,5-trisfosfat och nedströms fosforylerat proteinkinase B (pAkt). Genom att hämma PI3K δ och därmed minska produktionen av PIP3, reduceras hyperaktivitet av nedströms Akt/däggdjursmål för rapamycin (mTOR), efterföljande brister och dysreglering av B- och T-cellspopulationer normaliseras.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av leniolisib utvärderades i studie 2201, en 12-veckors randomiserad, blindad, placebokontrollerad fas 2/3-studie på 31 patienter med bekräftad APDS-associerad patogen variant i antingen *PIK3CD* eller *PIK3RI*. Patienterna randomiserades 2:1 för att få antingen leniolisib 70 mg eller placebo två gånger om dagen. Patientdemografi vid baslinjen presenteras i tabell 2.

Tabell 2 Demografiska egenskaper och sjukdomsegenskaper vid baslinjen (studie 2201)

Demografi och sjukdomsegenskaper	Leniolisib 70 mg (N=21)	Placebo (N=10)
Demografi		
Ålder ¹ (år) medelvärde (SD)	22,2 (10,00)	26,7 (13,43)
Ålderskategorier		
< 18, n (%) (Min, Max)	8 (38) (12, 17)	4 (40) (15, 17)
≥ 18, n (%) (Min, Max)	13 (62) (18, 54)	6 (60) (18, 48)
Kön, n (%)		
Man	11 (52)	4 (40)
Kvinna	10 (48)	6 (60)
Ras, n (%)		
Asiatisk	1 (5)	1 (10)
Svart	1 (5)	1 (10)
Vit	18 (86)	7 (70)
Annan	1 (5)	1 (10)
Etnicitet, n (%)		
Spansk eller latinamerikansk	0	1 (10)
Inte spansk eller latinamerikansk	14 (67)	7 (70)
Inte rapporterad	7 (33)	2 (20)
Sjukdomsegenskaper		
APDS 1 (<i>PIK3CD</i> -variant), n (%)	16 (76)	9 (90)
APDS 2 (<i>PIK3RI</i> -variant), n (%)	5 (24)	1 (10)
Samtidig glukokortikoider, n (%)	12 (57)	6 (60)
Samtidigt immunglobulin G (IgG), n (%)	14 (67)	7 (70)
Tidigare användning av rapamycin/sirolimus, n (%)	4 (19)	3 (30)

SD – standardavvikelse

¹Patientens ålder från studiedag -4 upp till initial dosering

Patienterna hade nodal och/eller extranodal lymfoproliferation, mätt med indexnodal lesion vald med Cheson-metoden på CT eller MR och kliniska fynd och manifestationer förenliga med APDS (t.ex. historia med upprepade infektioner i öron, sinus, lungor, organdysfunktion). mTOR-hämmare och PI3K δ -hämmare (selektiva eller icke-selektiva) förbjöds inom 6 veckor efter baslinjen och under hela studien. Dessutom uteslöts från studien patienter som behandlats med tidigare eller samtidiga läkemedel som utarmar B-celler (t.ex. rituximab) inom 6 månader efter baslinjen, såvida inte absoluta B-lymfocyter i blodet var normala. Läkemedel som utarmar B-celler var förbjudna under hela studien.

De co-primära effektmått var förbättring av lymfoproliferation mätt genom en förändring från baslinjen i lymfadenopati mätt med log10-transformerad summa av produktdiametrar (SPD) av indexlesioner, och normaliseringen av immunfenotyp mätt med procentandelen naiva B-celler utav totala B-celler. I tabell 3 visas resultaten för de co-primära effektmåtten.

Tabell 3 Primär analys av förändring från baslinje vid vecka 12 (dag 85)

	Leniolisib (N = 21)	Placebo (N = 10)
Log10-transformerad SPD av indexlesioner (exklusive patienter med 0 lesioner vid baslinjen)^a		
n ^b	18	8
Baslinje medelvärde (SD)	3,03 (0,42)	3,05 (0,39)
Förändring från baslinjen, LS-medelvärde (SE)	-0,30 (0,04)	-0,06 (0,06)
Skillnad jämfört med placebo (95 % KI)		-0,24 (-0,37, -0,11)
p-värde		0,0012
Andel naiva B-celler av totala B-celler (patienter med < 48 % naiva B-celler vid baslinjen)^c		
n ^d	8	5
Baslinje ^e medelvärde (SD)	27,16 (13,16)	30,51 (7,97)
Förändring från baslinjen, LS-medelvärde (SE)	34,76 (3,08)	-5,37 (3,95)
Skillnad jämfört med placebo (95 % KI)		40,13 (28,51, 51,75)
p-värde		<0,0001

KI=konfidensintervall; SD=standardavvikelse; SE=standardfel; SPD=summan av produktdiametrar; vs=jämfört med; LS-medelvärde=minsta kvadratmedelvärde

Observera! LS-medelförändringen från baslinjen, skillnaden i LS-medelförändringen från baslinjen mellan leniolisib och placebo och dess p-värde erhöles från en analys av kovariansmodell med behandling som en fast effekt och log10-transformerad baslinje-SPD som en kovariat. Användningen av både glukokortikoider och IV Ig vid baslinjen inkluderades som kategoriska (ja/nej) kovariater.

^aFörändring i indexlesionsstorlek mättes med hjälp av den log10-transformerade summan av produktdiametrar (SPD) av de största lymfkörtlarna (maximalt 6) identifierade enligt Cheson-kriterierna på CT/MRT.

^bAnalysen exkluderade två patienter från varje behandlingsgrupp på grund av protokollavvikelser och en patient på leniolisib som hade fullständig upplösning av indexlesionen som identifierades vid baslinjen.

^cEndast patienter med en reducerad andel naiva B-celler vid baslinjen (definierad som under 48 % är det lägsta värdet för alla åldrar i litteraturen) inkluderades i analysen.

^dAnalysen exkluderade två patienter från varje behandlingsgrupp på grund av protokollavvikelser, fem patienter på leniolisib och tre patienter på placebo med mer än eller lika med 48 % naiva B-celler vid baslinjen, fem patienter på leniolisib utan dag 85-mätning och en patient på leniolisib utan baslinjemätning.

^eBaslinje definieras som det aritmetiska medelvärdet av baslinjevärden och värden dag 1 när båda var tillgängliga och om något av värdena saknades användes det befintliga värdet.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för leniolisib för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för APDS (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Godkännande i undantagsfall

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Det innebär att det på grund av sjukdomens sällsynthet inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för leniolisib har studerats hos friska personer samt vuxna och ungdomar med APDS. Läkemedelskoncentrationer vid steady state kan förväntas uppnås efter cirka 2 till 3 dagars behandling med leniolisib. Farmakokinetiken för leniolisib är likartad mellan friska deltagare och APDS-patienter.

Absorption

I en placebokontrollerad, stigande enkel- och multipeldosstudie på friska deltagare, absorberades leniolisib snabbt i fastande tillstånd, med mediantiden till maximal plasmakoncentration (t_{max}) cirka 1 timme efter dosering. T_{max} verkade oberoende av dos och ändrades inte efter flera orala doser.

Mateffekt

Samtidig administrering av en engångsdos på 70 mg leniolisib med en måltid med hög fetthalt fördröjde absorptions hastigheten (T_{max}) med 3 timmar (0,64 timmar [fastande] till 3,51 timmar [med måltid]) och minskade C_{max} i genomsnitt med 41 % men inte absorptionens omfattning (area under kurvan [AUC]). Matens inverkan på absorptionen av leniolisib förväntas inte vara kliniskt relevant (se avsnitt 4.2).

Distribution

Den systemiska nedgången i plasmakoncentrationen av leniolisib över tiden är biexponentiell, vilket indikerar en distributionsfördröjning mot perifera vävnader. Den skenbara terminala elimineringen $t_{1/2}$ är cirka 10 timmar (uppskattning från steady state vid wash-out av läkemedel). Den orala mediandistributionsvolymen under den terminala fasen varierade från 33 liter till 57 liter, vilket indikerar att leniolisib har en måttlig till låg distributionsvolym. Hos människor är *in vitro* blod/plasma-förhållandet 0,643.

Metabolism

Leniolisib metaboliserades till 60 % av levern med CYP3A4 som det mest dominerande enzymet involverat (95,4 %) i den primära oxidativa metabolismen av leniolisib, med mindre bidrag från andra enzymer (3,5 % CYP3A5, 0,7 % CYP1A2 och 0,4 % CYP2D6). Den starka aktiviteten av rekombinant CYP1A1 antyder en möjlig involvering av detta enzym i metabolismen av leniolisib i extrahepatiska vävnader. Intestinal utsöndring av BCRP och extrahepatisk CYP1A1 kan inte uteslutas som utsöndringsvägar.

Eliminering

Massbalansen för en oral dos på 70 mg ^{14}C leniolisib var 92,5 % (standardavvikelse: 2,3 %) 168 timmar efter dos (morgonen dag 8).

^{14}C -leniolisib utsöndrades huvudsakligen via fekalier (67,0 %), medan utsöndringen via urin var cirka 25,5 %. Ungefär 70 % av ^{14}C -leniolisib återfanns inom 48 timmar. Vid dosering två gånger dagligen med cirka 12 timmars mellanrum ackumuleras leniolisib cirka 1,4 gånger för att uppnå steady state (intervall från 1,0 till 2,2), vilket överensstämmer med en effektiv halveringstid ($t_{1/2}$) på cirka 7 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Dosproportionalitetsanalys av systemisk läkemedelsexponering (area under kurvan [AUC] och maximal plasmakoncentration [C_{max}]) anger att farmakokinetiken för leniolisib är linjär med avseende på både dos (20 till 140 mg två gånger dagligen och engångsdoser på 10 till 400 mg/dag) och tid.

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

Ex vivo farmakodynamik för leniolisib (proportion pAkt-positiva B-celler) bedömdes intra-individuellt vid 10, 30 och 70 mg två gånger dagligen i 4 veckor vid varje dosnivå hos patienter med APDS. Inom det utforskade dosintervallet var högre plasmakoncentrationer av leniolisib i allmänhet associerade med högre minskning av pAkt-positiva B-celler och högre doser associerades med en något högre minskningspotential och en mer ihållande minskning. Behandling med leniolisib 70 mg två gånger dagligen vid steady state beräknas ge en tidsgenomsnittlig minskning av pAkt-positiva B-celler med cirka 80 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet vid upprepad dos

Effekterna som observerades i toxicitetsstudierna med upprepad dos var främst i det hemolymphopoietiska systemet relaterade till de immunmodulerande egenskaperna hos leniolisib och mag-tarmkanalen hos möss, råttor och apor. Leniolisib orsakade utarmning/minskad aktivitet i lymfoida vävnader och hämmade det T-cellsberoende antikroppssvaret (TDAR) hos råttor. Som ett resultat av immunsuppression observerades en ökning av opportunistiska hudinfektioner (hos råttor) och gastrointestinal toxicitet (d.v.s. inflammation/infektioner hos möss och apor), vilket ledde till svår diarré och kräkningar (endast apor). Vid NOEL-värdena för råttor och apor i studierna av kronisk toxicitet var den kombinerade plasmaexponeringen av hanar och honor ($AUC_{0-24h,u}$) liknande den mänskliga exponeringen vid den terapeutiska dosen.

Genotoxicitet och cancerogenicitet

Leniolisib visade ingen mutagen, klastogen eller aneugen potential i genotoxicitetsstudierna. Inga tecken på karcinogen potential (t.ex. hyperplasi/neoplasi) hittades i upprepade dostoxicitetsstudier. Långtidsstudier på djur för att utvärdera leniolisibs karcinogena potential har inte utförts.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

I den 26 veckor långa råttstudien korrelerade lägre prostatavikter med en minskad sekretion sett mikroskopiskt. I denna studie och den 10 veckor långa studien av juvenila råttor var lägre testikel- och bitestikelvikt och lägre spermieantal kopplade till minskningar av det germinala epitelet och runda spermater och förlust av spermatoocyter. Dessa histologiska fynd inträffade vid 90 respektive ≥ 40 mg/kg/dag (motsvarande 2,4 och 1,5 gånger den maximala rekommenderade dosen för människa baserat på AUC). Inga effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet eller reproduktionsförmåga noterades hos råttor upp till 90 mg/kg/dag (motsvarande 2,4 till 3,8 gånger den maximala rekommenderade dosen för människa baserat på AUC).

Studier av embryonal- och fosterutveckling på råttor och kaniner visade mikroftalmi samt minskad storlek på ögonhålor (råttor och kaniner) och anoftalmi (endast råttor) vid de högsta dosnivåerna (120 respektive 100 mg/kg/dag). Hos kaniner rapporterades även aglossi från 30 mg/kg/dag. NOEL för embryo-fosterutveckling var 30 mg/kg/dag hos råttor och 10 mg/kg/dag hos kaniner, vilket motsvarar ungefär 1,7 respektive 0,1 gånger den maximala rekommenderade dosen för människa baserat på AUC. Baserat på inlämnade data kan man därför dra slutsatsen att leniolisib är teratogent hos råttor och kaniner och att det kan utgöra en klinisk potentiell risk.

I den pre- och postnatala utvecklingstoxicitetsstudien sågs negativa effekter på avkomman under perioden före avvänjning manifesterade som minskad överlevnad för ungar och konsekvent lägre vikt för ungar som håller i sig efter avvänjning vid doser till modern på 90 mg/kg/dag. Leniolisib upptäcktes i alla digivningsstudieprover med leniolisibkoncentrationer som ökade på ett dosberoende sätt vilket resulterade i en koncentration som var cirka 2 till 3 gånger högre än moderns plasmakoncentration vid 10 till 30 mg/kg/dag.

I den 10 veckor långa studien av juvenila råttor som initierades på 7 dagar gamla djur rapporterades en ökning av dödligheten under perioden före avvänjning vid 90 mg/kg/dag (AUC-nivåer uppmätta efter den första dosen var 9,5 gånger högre än vid den maximala rekommenderade dosen för människa).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Hypromellos (E464)
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat (E572)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)

Tablettdragering

Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Gult järnoxidmonohydrat (E172)
Röd järnoxid (E172)
Talk (E553b)
Polyetylen glykol (E1521)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burkar av högdensitetspolyeten med induktionstätning av aluminium och barnskyddande skruvlock av polypropen.

Varje förpackning innehåller 1 burk med 60 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2034/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Detaljerad information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2)

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.(7) i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL

Då detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14.8 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
<p>Icke-interventionsstudie av säkerheten efter godkännande (PASS): För att fortsättningsvis kunna karakterisera säkerheten och långtidseffekten för leniolisib vid behandling av aktiverat fosfoinositid-3-kinas deltasyndrom (APDS) hos vuxna och ungdomar från 12 år och äldre som väger minst 45 kg, ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och skicka in resultaten från en icke-interventionsstudie baserat på ett register för patienter där både säkerhets- och effektmått mäts.</p>	<p>Årligen (med årlig omvärdering) Slutlig CSR efter 10-årsuppföljning</p>
<p>För att kunna säkerställa adekvat övervakning av säkerheten och effekten för leniolisib vid behandling av APDS hos vuxna och ungdomar från 12 och äldre som väger minst 45 kg, ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in årliga uppdateringar om eventuell ny information beträffande säkerheten och effekten för leniolisib.</p>	<p>Årligen (med årlig omvärdering)</p>

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Joenja 70 mg filmdragerade tabletter
leniolisib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller leniolisibfosfat motsvarande 70 mg leniolisib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett
60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas hela.
Dela, krossa eller tugga inte tabletterna.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2034/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

15. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Joenja 70 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Joenja 70 mg filmdragerade tabletter
leniolisib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller leniolisibfosfat motsvarande 70 mg leniolisib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett
60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2034/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

15. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ej relevant.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Joenja 70 mg filmdragerade tabletter leniolisib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Joenja är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Joenja
3. Hur du tar Joenja
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Joenja ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Joenja är och vad det används för

Joenja innehåller den aktiva substansen leniolisib som tillhör en grupp läkemedel som kallas immunstimulerande läkemedel (läkemedel som förstärker immunsystemets (kroppens naturliga försvar) förmåga att bekämpa infektioner och sjukdomar).

Joenja används för behandling av aktiverat fosfoinositid 3-kinas delta syndrom (APDS) hos vuxna och ungdomar från 12 år och äldre och som väger 45 kg eller mer. Hos personer med APDS fungerar inte immunsystemet på rätt sätt, vilket gör att de inte kan bekämpa infektioner.

Den aktiva substansen i Joenja, leniolisib, förhindrar aktiveringen av ett protein som heter fosfoinositid 3-kinas delta (PI3K δ) som är inblandat i regleringen av immunsystemet. Hos personer med APDS är PI3K δ överdrivet aktivt. Genom att förhindra den överdrivna aktiviteten av PI3K δ hjälper leniolisib till att normalisera immunsystemet, vilket kan sakta ned sjukdomens förlopp.

2. Vad du behöver veta innan du tar Joenja

Ta inte Joenja

- om du är allergisk mot leniolisib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 "Förpackningens innehåll och övriga upplysningar").

Varningar och försiktighet

Tala genast om för läkare om du blir sjuk medan du tar Joenja.

Allvarliga och ibland livshotande infektioner, allvarliga hudreaktioner (utslag, klåda, flagande hud), andningsproblem, allvarlig diarré eller kolit (inflammation i tarmarna) och leverproblem har inträffat hos patienter som fått andra PI3K δ -hämmare för behandling av andra sjukdomar än APDS. Dessa allvarliga biverkningar rapporterades inte i Joenjans kliniska prövningar.

Barn och ungdomar

Ge inte Joenja till barn under 12 år eller som väger mindre än 45 kg eftersom det inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Joenja

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel eftersom de inte bör tas tillsammans med Joenja:

Följande läkemedel kan öka risken för biverkningar med Joenja genom att de ökar nivåerna av Joenja i blodet:

- kobicistat, elvitegravir, indinavir, lopinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir – används för att behandla infektion med humant immunbristvirus (hiv)
- kurkumin – som kan förekomma i kosttillskott
- ciklosporin – används för att behandla organavstötning efter transplantation
- danoprevir, ombitasvir, paritaprevir – används för att behandla hepatit C (HCV)
- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – används för att behandla svampinfektioner
- telitromycin, troleandomycin – används för att behandla bakterieinfektioner.

Följande läkemedel kan göra att Joenja fungerar sämre genom att de minskar nivåerna av Joenja i blodet:

- syraneutraliserande medel (aluminium-, magnesium- och kalciumbaserade syraneutraliserande medel, natriumbikarbonat) – mot halsbränna eller matsmältningsbesvär på grund av för mycket magsyra (se avsnitt 3, ”Hur du tar Joenja”)
- avasimib – används för att behandla uppbyggnad av kolesterolplack i artärerna
- bosentan – används för att behandla pulmonell arteriell hypertoni (PAH)
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin – används för att behandla epilepsi
- efavirenz, etravirin – används för att behandla infektion med humant immunbristvirus (hiv)
- mitotan – cancerbehandling
- modafinil – för behandling av överdriven sömnhet under dagtid (narkolepsi)
- nafcillin, rifabutin, rifampicin – mot bakterieinfektioner
- johannesört (*Hypericum perforatum*) – ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel mot lätt nedstämdhet och lindrig oro.

Joenja kan öka risken för biverkningar av följande läkemedel genom att öka nivåerna av dessa läkemedel i blodet:

- adefovir – används för att behandla hepatit B (HBV)
- baricitinib – används för att behandla reumatoid artrit
- bensylpenicillin (penicillin G), cefaclor, ceftizoxim, ciprofloxacin – mot bakterieinfektioner
- bumetanid, furosemid – används för att minska mängden salt (natrium) och vatten i kroppen
- famotidin – används för att förebygga och behandla halsbränna eller matsmältningsbesvär på grund av för mycket magsyra
- irinotekan – för behandling av tjocktarmscancer eller ändtarmscancer
- letermovir – för att förhindra infektion med cytomegalovirus (CMV)
- metotrexat – cancerbehandling

- oseltamivirkarboxylat – används för att behandla influensavirus
- rosuvastatin, pitavastatin – för att sänka kolesterol
- tenofovir – används för att behandla HBV och hiv

Rådfråga läkare om du är osäker på om ovanstående gäller dig.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Läkaren kommer att låta dig göra ett graviditetstest innan behandling med Joenja påbörjas.

Graviditet

Joenja rekommenderas inte under graviditet. Data från djurstudier tyder på att läkemedlet kan skada ditt ofödda barn. Det finns ingen information om säkerheten för detta läkemedel hos gravida kvinnor.

För kvinnor som kan bli gravida rekommenderas inte Joenja, om inte mycket effektiva preventivmedel används under behandlingen och i minst en vecka efter den sista dosen av Joenja. Fråga läkaren om lämpliga preventivmedel.

Tala omedelbart om för din läkare om du tror att du kan vara gravid efter att du påbörjat behandlingen med Joenja.

Amning

Amma inte medan du tar Joenja. Tala om för din läkare innan du tar detta läkemedel om du ammar eller planerar att amma. Detta beror på att det inte är känt om Joenja kan passera över i din bröstmjölk eller om detta skulle påverka ditt barn.

Fertilitet

Inga data från människor finns tillgängliga om effekten av leniolisib på fertiliteten. Djuurstudier tyder på en möjlig risk för att Joenja påverkar manlig fertilitet. Tala om för läkare innan du tar detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Joenja innehåller laktosmonohydrat

Om du inte tål vissa sockerarter, kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Joenja innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per filmdragerad tablett, det vill säga i princip ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Joenja

Ta alltid detta läkemedel enligt din läkares anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Rekommenderad dos är

En 70 mg tablett 2 gånger dagligen med cirka 12 timmars mellanrum till vuxna och ungdomar från 12 år eller äldre som väger 45 kg eller mer.

Om kräkningar inträffar inom 1 timme efter att tabletten har tagits ska en ny tablett tas omedelbart. Om du kräks mer än 1 timme efter att du har tagit tabletten ska du vänta och ta nästa dos vid din vanliga schemalagda tidpunkt.

Joenja är avsett för att sväljas. Detta läkemedel kan tas med eller utan mat. Tabletterna ska sväljas hela. Dela, krossa eller tugga inte tabletterna.

Läkemedel som neutraliserar eller binder magsyra ska tas 2 timmar före eller 2 timmar efter att du har tagit Joenja. Joenja och andra läkemedel kan påverka varandra (se avsnitt 2, ”Andra läkemedel och Joenja”).

Om du har tagit för stor mängd av Joenja

Rådfråga din läkare eller närmaste akutmottagning omedelbart om detta inträffar. Ta med dig burken och denna bipacksedel så att du enkelt kan beskriva vad du har tagit.

Om du har glömt att ta Joenja

Om du har glömt att ta Joenja vid den vanliga tiden ska du ta tabletten så fort som du kommer ihåg det. Ta inte en tablett om du missar en dos med mer än 6 timmar. Vänta och ta nästa dos vid din vanliga schemalagda tidpunkt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Joenja

Sluta inte ta detta läkemedel om inte din läkare säger åt dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta din läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar kan förekomma med följande frekvenser:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- huvudvärk
- kräkningar
- håravfall
- ökad vikt
- minskning av nivåerna av neutrofiler, en sorts vita blodkroppar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- matsmältningsbesvär
- hudutslag
- atopisk dermatit (kliande, röd och torr hud hos personer med anlag för allergier)
- trötthet

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- allergisk reaktion (överkänslighet) inkluderande klåda, hudrodnad, nässelutslag, utslag, svårighet att andas eller svälja

Ytterligare biverkningar hos ungdomar

I Joenjas kliniska prövningar var biverkningarna liknande hos ungdomar och vuxna patienter.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Joenja ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är leniolisib. Varje filmdragerad tablett innehåller leniolisibfosfat motsvarande 70 mg leniolisib.
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa (E460), hypromellos (E464), natriumstärkelseglykolat (typ A), magnesiumstearat (E572), kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551), titandioxid (E171), gult järnoxidmonohydrat (E172), röd järnoxid (E172), talk (E553b) och polyetylen glykol (E1521) (se avsnitt 2, ”Joenja innehåller laktos och natrium”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Joenja 70 mg filmdragerade tabletter är gula, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter med fasad kant med ”70” präglad på ena sidan och ”LNB” på den andra sidan.

Varje förpackning innehåller 1 burk med 60 tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

Magyarország

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
Tel: +31 (0)71 5247 400

Ireland

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

Slovenija

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA IV

EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS SLUTSATSER OM BEVILJANDE AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **Godkännande för försäljning i undantagsfall**

Efter att ha behandlat ansökan, anser CHMP att nytta-riskförhållandet är gynnsamt för att rekommendera beviljande av godkännande för försäljning i undantagsfall, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.