▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Joenja 70 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Leniolisibphosphat entsprechend 70 mg Leniolisib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 241,16 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Gelbe, ovale, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägtem Rand, mit der Prägung „70“ auf der einen Seite und „LNB” auf der anderen Seite, etwa 16 mm lang, 6,3 mm breit und 6,0 mm dick.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Joenja ist indiziert zur Behandlung von APDS (aktiviertes Phosphoinositid-3-Kinase-Delta-Syndrom) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht ab 45 kg.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung primärer Immundefekte hat.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 70 mg Leniolisib zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden. Joenja ist indiziert bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht ab 45 kg.

Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, solange ein Nutzen beobachtet wird oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Versäumte Dosis
Wenn eine Dosis um mehr als 6 Stunden versäumt wird, sollte der Patient die versäumte Dosis nicht einnehmen, sondern die Einnahme zum nächsten geplanten Zeitpunkt fortsetzen.

Wenn der Patient innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von Leniolisib erbricht, ist so schnell wie möglich eine weitere Tablette Leniolisib einzunehmen. Wenn der Patient mehr als 1 Stunde nach der Einnahme von Leniolisib erbricht, ist keine zusätzliche Dosis einzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Leniolisib bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 45 kg sind noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten
Es liegen keine Daten zu Patienten ab 65 Jahren vor. Für ältere Patienten werden keine Dosisanpassungen empfohlen.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung
Leniolisib wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung (Kreatinin-Clearance (CrCL)
15 bis 89 ml/min) nicht untersucht. Für Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung werden keine Dosisanpassungen empfohlen.

Beeinträchtigung der Leber
Leniolisib wurde bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion nicht untersucht. Die Anwendung von Leniolisib bei Patienten mit mittelstarker oder starker Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B oder C) wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Joenja kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tabletten sind im Ganzen zu schlucken. Die Tabletten nicht zerteilen, zerkleinern oder zerkauen.

Magensäurehemmende Mittel (Antazida)
Bei Patienten mit Langzeitanwendung von lang wirksamen Antazida sollte das Antazidum entweder 2 Stunden vor oder 2 Stunden nach Gabe von Leniolisib eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Immunbedingte unerwünschte Ereignisse

Bei Patienten, die andere Phosphoinositid-3-Kinase-Delta(PI3Kδ)-Inhibitoren zur Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen oder soliden Tumoren erhielten, traten schwerwiegende, mitunter tödliche immunbedingte unerwünschte Ereignisse wie schwere Infektionen, schwere kutane Nebenwirkungen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), Pneumonitis, schwere Diarrhö/Kolitis und Hepatotoxizität auf. Diese schwerwiegenden Ereignisse wurden bei Patienten mit APDS nicht mit der Anwendung von Joenja in Verbindung gebracht. Joenja ist nicht für die Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen oder soliden Krebstumoren zugelassen.

Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Therapie mit einem starken Cytochrom-P450(CYP3A4)-Inhibitor führte zu einer Erhöhung der Leniolisib-Exposition. Die gleichzeitige Anwendung von Leniolisib mit starken CYP3A4-Inhibitoren ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren unumgänglich ist, wird empfohlen, Joenja 2 Tage vor der Gabe des CYP3A4-Inhibitors abzusetzen. Die Behandlung mit Joenja kann 7 Tage nach Absetzen des CYP3A4-Inhibitors wieder aufgenommen werden.

Kombination mit CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer verminderten Leniolisib-Exposition und damit zu einer verminderten Wirksamkeit von Leniolisib führen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Leniolisib mit starken und mittelstarken CYP3A4-Induktoren zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Kombination mit BCRP-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer erhöhten Leniolisib-Exposition und damit zu einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen führen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Leniolisib mit starken Inhibitoren der BCRP(Breast Cancer Resistance Protein)-Transporter zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Kombination mit Substraten der organischen Anionentransporter (OAT)P1B1 und OATP1B3 und von BCRP (Breast Cancer Resistance Protein)

Bei gleichzeitiger Verabreichung erhöhte Leniolisib die systemische Exposition gegenüber Rosuvastatin um das Zweifache. Die gleichzeitige Anwendung von Leniolisib mit Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Kombination mit OAT3-Substraten

Bei OAT3-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Methotrexat) sollten Patienten auf Nebenwirkungen überwacht und Dosisanpassungen erwogen werden, falls eine gleichzeitige Anwendung unvermeidbar ist (siehe Abschnitt 4.5).

Substrate der UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1)

In vitro ist Leniolisib ein Inhibitor von UGT1A1. Obwohl eine relevante klinische Wechselwirkung nicht zu erwarten ist, ist die gleichzeitige Anwendung von Leniolisib mit einem UGT1A1-Substrat zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Magensäurehemmende Mittel (Antazida)

Bei Patienten mit Langzeitanwendung von Antazida sollte das Antazidum entweder 2 Stunden vor oder 2 Stunden nach Gabe von Joenja eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Reproduktionstoxizität

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Einnahme von Joenja und für 1 Woche nach der letzten Dosis hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Joenja wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässigen Verhütungsmethoden anwenden, nicht empfohlen. Vor Beginn der Behandlung mit Joenja muss bei Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus überprüft werden.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Lactosegehalt
Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natriumgehalt
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von Leniolisib

CYP3A4-Inhibitoren
Leniolisib wird primär über den oxidativen Metabolismus (hauptsächlich Hydroxylierung und Dealkylierung) durch CYP-Isoenzyme (vorwiegend CYP3A4, 95,4 %) eliminiert. In einer Studie mit gesunden Erwachsenen führte die gleichzeitige Anwendung von Leniolisib und Itraconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, zu einem Anstieg der Leniolisib-Exposition um das 2-Fache. Die gleichzeitige Anwendung von Leniolisib mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Cobicistat, Danoprevir, Elvitegravir, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir, Ombitasvir, Paritaprevir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Tipranavir, Troleandomycin, Voriconazol) ist zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

CYP3A4-Induktoren
Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen zwischen Leniolisib und starken und mittelstarken CYP3A4-Induktoren durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer verminderten Leniolisib-Exposition und damit zu einer verminderten Wirksamkeit von Leniolisib führen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Leniolisib mit starken und mittelstarken CYP3A4-Induktoren (z. B. Avasimib, Carbamazepin, Mitotan, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin, Johanniskraut, Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafenil, Nafcillin) zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

BCRP-Inhibitoren
Leniolisib ist ein Substrat von BCRP-Transportern. Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen zwischen Leniolisib und starken BCRP-Inhibitoren durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer erhöhten Leniolisib-Exposition und damit zu einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen führen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Leniolisib mit starken BCRP-Inhibitoren (z. B. Curcumin, Ciclosporin) zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Magensäurehemmende Mittel (Antazida)
Leniolisib weist eine pH-abhängige Löslichkeit auf, wobei die Löslichkeit bei höheren pH-Werten geringer ist. Lokal wirkende Antazida (z. B. Antazida auf Magnesium-, Aluminium- und Calciumbasis, Natriumbicarbonat) sollten 2 Stunden vor oder 2 Stunden nach der Gabe von Leniolisib eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Arzneimittel, bei denen die Exposition durch Leniolisib verändert wird

OATP1B1-, OATP1B3- und BCRP-Substrate
Bei gleichzeitiger Verabreichung erhöhte Leniolisib die Exposition gegenüber Rosuvastatin um das 2-Fache. Die gleichzeitige Anwendung von Leniolisib mit Arzneimitteln, die Substrate von OATP1B1, OATP1B3 und BCRP sind (z. B. Rosuvastatin, Pitavastatin, Letermovir), ist zu vermeiden.

OAT3-Substrate
Leniolisib ist ein OAT3-Inhibitor und kann die systemische Exposition gegenüber OAT3-Substraten (z. B. Adefovir, Baricitinib, Bumetanid, Cefaclor, Ceftizoxim, Ciprofloxacin, Famotidin, Furosemid, Methotrexat, Oseltamivir-Carboxylat, Benzylpenicillin [Penicillin G], Tenofovir) erhöhen. Bei gleichzeitiger Verabreichung erhöhte Leniolisib die Exposition gegenüber Furosemid um das 1,4-Fache. Die gleichzeitige Anwendung von Leniolisib mit Arzneimitteln, die Substrate von OAT3 mit geringer therapeutischer Breite sind (z. B. Methotrexat), ist zu vermeiden.

Substrate der UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1)
In vitro ist Leniolisib ein Inhibitor der UGT1A1. Obwohl eine relevante klinische Wechselwirkung nicht zu erwarten ist, ist die gleichzeitige Anwendung von Leniolisib mit einem UGT1A1-Substrat (z. B. Irinotecan) zu vermeiden.

Hormonelle Verhütungsmittel
Bei Anwendung von Leniolisib zusammen mit einer Einzeldosis eines oralen Kontrazeptivums, das Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthielt, erhöhte sich die Ethinylestradiol-Exposition um etwa 30 %, ohne dass sich dies auf die Levonorgestrel-Exposition auswirkte. Es ist unwahrscheinlich, dass der Anstieg der Ethinylestradiol-Exposition die Wirksamkeit eines oralen Kontrazeptivums mit einer Kombination aus Ethinylestradiol und Levonorgestrel verringert.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Joenja und für 1 Woche nach der letzten Dosis hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden. Tierexperimentelle Studien ergaben, dass Leniolisib zu Schädigungen des Fötus führen kann (siehe Abschnitt 5.3). Vor Beginn der Behandlung mit Joenja muss bei Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus überprüft werden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Leniolisib bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Joenja wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässigen Verhütungsmethoden anwenden, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Leniolisib/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Leniolisib in die Milch übergeht (für Details siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Joenja unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Leniolisib auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben Auswirkungen auf männliche Fortpflanzungsorgane gezeigt
(siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Leniolisib hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Leniolisib waren Kopfschmerzen (32 %), Erbrechen (16 %), erhöhtes Gewicht (13 %) und Alopezie (11%). Auf Grundlage von Labordaten aus den klinischen Studien kam es bei 33 % der Patienten zu einer Abnahme der Neutrophilenzahl.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Leniolisib wurde bei 38 jugendlichen und erwachsenen Patienten mit APDS untersucht, die am placebokontrollierten Abschnitt der Studie 2201 teilnahmen, sowie in einer offenen Sicherheitsstudie. Von den 38 Patienten erhielten 37 mindestens 60 Wochen lang zweimal täglich 70 mg Leniolisib oral, und 84 % wurden 108 Wochen oder länger behandelt. Die mediane Dauer der Behandlung mit Leniolisib betrug etwa 4 Jahre, und 10 Patienten wurden länger als 5 Jahre mit Leniolisib behandelt.

Die folgende Liste der Nebenwirkungen basiert auf Erfahrungen aus klinischen Studien und auf Erfahrungen nach der Markteinführung. Die Nebenwirkungen in Tabelle 1 sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100) und selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge ihrer Häufigkeit aufgeführt.

Tabelle 1 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit*	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Sehr häufig
	Dyspepsie	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Alopezie	Sehr häufig
	Atopische Dermatitis**	Häufig
	Ausschlag	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Häufig
Untersuchungen	Gewicht erhöht	Sehr häufig
	Neutrophilenzahl erniedrigt	Sehr häufig

*Überempfindlichkeit: einschließlich Juckreiz, Hautrötung, Nesselsucht, Ausschlag, Atem- oder Schluckbeschwerden (aus der Anwendung von Joenja nach dem Inverkehrbringen)
**Atopische Dermatitis: umfasst Dermatitis atopisch und Ekzem

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutrophilenzahl erniedrigt
Bei sieben (33 %) Patienten, die Leniolisib erhielten, verringerte sich die absolute Neutrophilenzahl (ANC) vorübergehend auf 500 bis 1 500 Zellen/µl. Keiner der Patienten hatte einen ANC-Wert < 500 Zellen/µl und es gab keine Berichte über eine Infektion im Zusammenhang mit Neutropenie.
Es wurde ein Fall mit Reduzierung der Neutrophilenzahl Grad 3 berichtet, die als mit Leniolisib in Zusammenhang stehend betrachtet wurde.

Überempfindlichkeit
Bei Anwendung von Joenja nach der Markteinführung wurden Überempfindlichkeitsreaktionen festgestellt.

Kinder und Jugendliche

In den klinischen Studien wurden dreizehn Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Leniolisib behandelt. Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen waren ähnlich wie bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung einer Überdosierung mit Leniolisib besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, einschließlich der Überwachung der Vitalparameter sowie der Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, andere Immunstimulanzien, ATC-Code: L03AX22

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Leniolisib hemmt PI3Kδ selektiv durch Blockierung der aktiven Bindungsstelle von PI3Kδ.
Gain-of-Function-Varianten des Gens für die katalytische Untereinheit p110δ (führt zu APDS1) oder Loss-of-Function-Varianten der regulatorischen Untereinheit p85α (führt zu APDS2) führen beide zu einer überaktiven PI3Kδ-Signalübertragung und dadurch zu einer verstärkten Produktion von Phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphat und der nachgeordneten phosphorylierten Proteinkinase B (pAkt). Durch die Hemmung von PI3Kδ und die dadurch bedingte Verringerung der Produktion von PIP3 wird die Hyperaktivität des nachgeordneten Akt/Mammalian Target of Rapamycin(mTOR)-Signalwegs reduziert. Dadurch kommt es zu einer Normalisierung der nachgeordnet vorhandenen Defizienzen und der Fehlregulation von B- und T-Zellpopulationen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Leniolisib wurde in der Studie 2201, einer 12-wöchigen randomisierten, verblindeten, placebokontrollierten Studie der Phase II/III bei 31 Patienten mit bestätigter APDS-assoziierter pathogener Variante in *PIK3CD* oder *PIK3R1,* untersucht. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten zweimal täglich entweder 70 mg Leniolisib oder Placebo. Die demografischen Daten der Patienten zu Studienbeginn sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 Demografische Daten und Krankheitsmerkmale zur Baseline (Studie 2201)

Demografische Daten und Krankheitsmerkmale	Leniolisib 70 mg (N = 21)	Placebo (N = 10)
Demografische Daten		
Alter[1] (Jahre), Mittelwert (SD)	22,2 (10,00)	26,7 (13,43)
Alterskategorien < 18, n (%) (Min, Max) ≥ 18, n (%) (Min, Max)	8 (38) (12, 17) 13 (62) (18, 54)	4 (40) (15, 17) 6 (60) (18, 48)
Geschlecht, n (%) Männlich Weiblich	11 (52) 10 (48)	4 (40) 6 (60)
Ethnie, n (%) Asiatisch Schwarz Weiß Sonstige	1 (5) 1 (5) 18 (86) 1 (5)	1 (10) 1 (10) 7 (70) 1 (10)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%) Hispanisch oder Latino Nicht Hispanisch oder Latino Keine Angabe	0 14 (67) 7 (33)	1 (10) 7 (70) 2 (20)
Krankheitsmerkmale		
APDS 1 (*PIK3CD*-Variante), n (%)	16 (76)	9 (90)
APDS 2 (*PIK3R1*-Variante), n (%)	5 (24)	1 (10)
Gleichzeitige Anwendung von Glukokortikoiden, n (%)	12 (57)	6 (60)
Gleichzeitige Anwendung von Immunglobulin G (IgG), n (%)	14 (67)	7 (70)
Vorbehandlung mit Rapamycin/Sirolimus, n (%)	4 (19)	3 (30)

SD – Standardabweichung
[1]Patientenalter vom Studientag -4 bis zur ersten Dosisgabe

Bei den Patienten lag eine nodale und/oder extranodale Lymphoproliferation vor, gemessen anhand der nach den Cheson-Kriterien in der CT oder MRT ausgewählten Indexknotenläsionen und anhand klinischer Befunde und Manifestationen, die mit APDS vereinbar waren (z. B. wiederholte oto-sinopulmonale Infektionen in der Vorgeschichte, Organfunktionsstörung). mTOR-Inhibitoren und PI3Kδ-Inhibitoren (selektiv oder nicht selektiv) waren innerhalb von 6 Wochen vor Baseline und während der gesamten Studie nicht zulässig. Darüber hinaus waren Patienten, die vorher oder innerhalb von 6 Monaten vor der Baseline gleichzeitig mit B-Zell-depletierenden Wirkstoffen
(z. B. Rituximab) behandelt wurden, von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, es sei denn,
der Absolutwert der B-Lymphozyten im Blut war normal. B-Zell-depletierende Wirkstoffe waren während der gesamten Studie nicht zulässig.

Die co-primären Wirksamkeitsendpunkte waren eine Verbesserung der Lymphoproliferation, gemessen anhand einer Veränderung der Lymphadenopathie gegenüber Baseline, gemessen anhand der Log10-transformierten Summe der Produkte der Durchmesser (SPD) der Indexläsionen, und die Normalisierung des Immunphänotyps, gemessen anhand des prozentualen Anteils der naiven B-Zellen an den B-Zellen gesamt. Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse für die co-primären Endpunkte.

Tabelle 3 Primäre Analyse der Veränderung gegenüber Baseline in Woche 12 (Tag 85)

	Leniolisib (N = 21)	Placebo (N = 10)
Log10-transformierte SPD der Indexläsionen (ausgenommen Patienten mit 0 Läsionen zur Baseline)[a]		
n[b]	18	8
Baseline-Mittelwert (SD)	3,03 (0,42)	3,05 (0,39)
Veränderung gegenüber Baseline, LS-Mittelwert (SE)	-0,30 (0,04)	-0,06 (0,06)
Differenz vs. Placebo (95 %-KI)		-0,24 (-0,37; -0,11)
p-Wert		0,0012
Prozentualer Anteil naiver B-Zellen an der Gesamtzahl der B-Zellen (Patienten mit < 48 % naiven B-Zellen zur Baseline)[c]		
n[d]	8	5
Baseline[e]-Mittelwert (SD)	27,16 (13,16)	30,51 (7,97)
Veränderung gegenüber Baseline, LS-Mittelwert (SE)	34,76 (3,08)	-5,37 (3,95)
Differenz vs. Placebo (95 %-KI)		40,13 (28,51; 51,75)
p-Wert		< 0,0001

KI = Konfidenzintervall; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SPD = Summe der Produkte der Durchmesser; vs. = im Vergleich zu; LS-Mittelwert = Mittelwert der kleinsten Quadrate (Least Squares)
Hinweis: Die Veränderung der LS-Mittelwerte gegenüber Baseline, die Differenz der Veränderung der LS-Mittelwerte gegenüber Baseline zwischen Leniolisib und Placebo und der zugehörige p-Wert wurden anhand eines Kovarianzanalysemodells mit Behandlung als festem Effekt und der Log10-transformierten SPD zur Baseline als Kovariate ermittelt. Die Anwendung von Glukokortikoiden und intravenösem Ig zur Baseline wurde als kategoriale (ja/nein) Kovariaten einbezogen.
[a]Die Änderung der Indexläsionsgröße wurde anhand der Log10-transformierten SPD der größten Lymphknoten (maximal 6) gemessen, die gemäß den Cheson-Kriterien im CT/MRT identifiziert wurden.
[b]Von der Analyse ausgeschlossen waren 2 Patienten aus jeder Behandlungsgruppe aufgrund von Prüfplanabweichungen und 1 Patient unter Behandlung mit Leniolisib, bei dem die zur Baseline identifizierte Indexläsion vollständig abgeheilt war.
[c]In die Analyse wurden nur Patienten mit einem verringerten prozentualen Anteil an naiven B-Zellen zur Baseline (definiert als unter 48 %, dem niedrigsten Wert in der Literatur in allen Altersgruppen) einbezogen.
[d]Von der Analyse ausgeschlossen waren 2 Patienten aus jeder Behandlungsgruppe aufgrund von Prüfplanabweichungen, 5 Patienten unter Behandlung mit Leniolisib und 3 Patienten in der Placebogruppe mit mindestens 48 % naiven B-Zellen zur Baseline, 5 Patienten unter Behandlung mit Leniolisib ohne Messung an Tag 85 und 1 Patient unter Behandlung mit Leniolisib ohne Baseline-Messung.
[e]Baseline ist definiert als das arithmetische Mittel der Werte bei Baseline und an Tag 1, wenn beide vorlagen. Wenn einer der Werte fehlte, wurde der vorhandene Wert verwendet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Leniolisib eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei APDS gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Außergewöhnliche Umstände

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Leniolisib wurde bei gesunden Probanden sowie bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit APDS untersucht. Wirkstoffkonzentrationen im Steady-State werden voraussichtlich nach etwa 2- bis 3-tägiger Behandlung mit Leniolisib erreicht. Die Pharmakokinetik von Leniolisib ist bei gesunden Teilnehmenden und APDS-Patienten ähnlich.

Resorption

In einer placebokontrollierten Studie mit steigender Einzel- und Mehrfachdosis bei gesunden Probanden wurde Leniolisib nach Nahrungskarenz schnell resorbiert, wobei die mediane Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) etwa 1 Stunde nach der Einnahme betrug. T_{max} erschien dosisunabhängig zu sein und veränderte sich nach mehreren oralen Dosen nicht.

Auswirkung von Nahrung
Die gleichzeitige Einnahme einer Einzeldosis von 70 mg Leniolisib mit einer fettreichen Mahlzeit verzögerte die Resorptionsrate (T_{max}) um 3 Stunden (0,64 Stunden [nüchtern] bis 3,51 Stunden [nicht nüchtern]) und verringerte die C_{max} im Durchschnitt um 41 %, jedoch nicht den Grad der Resorption (Fläche unter der Kurve [AUC]). Es ist nicht zu erwarten, dass die Nahrungsaufnahme einen klinisch relevanten Einfluss auf die Resorption von Leniolisib hat (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Der systemische Abfall der Leniolisib-Plasmakonzentration im Zeitverlauf ist bi-exponentiell,
was auf eine Verzögerung der Verteilung in periphere Gewebe hinweist. Die scheinbare terminale Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$ beträgt etwa 10 Stunden (Schätzung anhand des Washout des Arzneimittels ausgehend vom Steady-State). Das mediane Verteilungsvolumen nach oraler Gabe während der terminalen Phase lag zwischen 33 l und 57 l, was darauf hindeutet, dass Leniolisib ein moderates bis niedriges Verteilungsvolumen aufweist. Beim Menschen beträgt das Blut/Plasma-Verhältnis *in vitro* 0,643.

Biotransformation

Leniolisib wurde zu 60 % in der Leber metabolisiert, wobei am primären oxidativen Metabolismus von Leniolisib hauptsächlich das Enzym CYP3A4 beteiligt war (95,4 %), mit geringem Beitrag von anderen Enzymen (3,5 % CYP3A5, 0,7 % CYP1A2 und 0,4 % CYP2D6). Die starke Aktivität von rekombinantem CYP1A1 lässt auf eine mögliche Beteiligung dieses Enzyms an der Biotransformation von Leniolisib in extrahepatischen Geweben schließen. Als Ausscheidungswege können die intestinale Ausscheidung über BCRP und über extrahepatisches CYP1A1 nicht ausgeschlossen werden.

Elimination

Die Massenbilanz einer oralen Dosis von 70 mg ^{14}C-Leniolisib betrug 168 Stunden nach der Einnahme (Morgen von Tag 8) 92,5 % (Standardabweichung: 2,3 %).

^{14}C-Leniolisib wurde überwiegend über die Fäzes ausgeschieden (67,0 %), während die Ausscheidung über den Urin etwa 25,5 % betrug. Ungefähr 70 % von ^{14}C-Leniolisibs wurden innerhalb von 48 Stunden wiedergefunden. Bei zweimal täglicher Gabe im Abstand von etwa 12 Stunden reichert sich Leniolisib beim Erreichen des Steady-State um etwa das 1,4-Fache an (Bereich von 1,0 bis 2,2), was einer effektiven Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von etwa 7 Stunden entspricht.

Linearität/Nicht-Linearität
Die Analyse der Dosisproportionalität der systemischen Arzneimittelexposition (AUC und maximale Plasmakonzentration [C_{max}]) ergab, dass die Pharmakokinetik von Leniolisib sowohl in Bezug auf die Dosis (20 bis 140 mg zweimal täglich sowie Einzeldosen von 10 bis 400 mg/Tag) als auch in Bezug auf die Zeit linear ist.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die *Ex-vivo*-Pharmakodynamik von Leniolisib (Anteil pAkt-positiver B-Zellen) wurde intraindividuell bei 10, 30 und 70 mg 4 Wochen lang zweimal täglich je Dosisstufe bei Patienten mit APDS beurteilt. Innerhalb des untersuchten Dosisbereichs waren höhere Plasmakonzentrationen von Leniolisib im Allgemeinen mit einer stärkeren Reduktion pAkt-positiver B-Zellen verbunden, wobei höhere Dosen mit einer etwas stärkeren maximalen Reduktion sowie einer länger anhaltenden Reduktion verbunden waren. Die Behandlung mit 70 mg Leniolisib zweimal täglich dürfte im Steady-State zu einer zeitlich gemittelten Reduktion der pAkt-positiven B-Zellen um etwa 80 % führen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

Die in den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe beobachteten Wirkungen betrafen hauptsächlich das hämolymphopoetische System im Zusammenhang mit den immunmodulatorischen Eigenschaften von Leniolisib und dem Gastrointestinaltrakt bei Mäusen, Ratten und Affen. Bei Ratten verursachte Leniolisib eine Depletion/verringerte Aktivität in Lymphgeweben und hemmte die
T-Zell-abhängige Antikörperreaktion (TDAR). Als Folge der Immunsuppression wurde ein
Anstieg opportunistischer Hautinfektionen (bei Ratten) und gastrointestinaler Toxizität (d. h. Entzündungen/Infektionen bei Mäusen und Affen) beobachtet, was zu schwerem Durchfall und Erbrechen führte (nur bei Affen). Bei den NOAEL-Werten (No Observed Adverse Effect Level; Dosis ohne beobachtete schädliche Wirkung) von Ratten und Affen in den Studien zur Langzeittoxizität war die kombinierte Plasmaexposition bei männlichen und weiblichen Tieren ($AUC_{0\text{-}24h,u}$) ähnlich wie die Exposition bei Menschen bei Gabe einer therapeutischen Dosis.

Gentoxizität und Karzinogenität

Leniolisib zeigte in den Genotoxizitätsstudien kein mutagenes, klastogenes oder aneugenes Potenzial. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe ergaben sich keine Anzeichen für ein krebserzeugendes Potenzial (z. B. Hyperplasie/Neoplasie). Es wurden keine Langzeitstudien an Tieren zur Bewertung des karzinogenen Potenzials von Leniolisib durchgeführt.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

In der 26-wöchigen Studie bei Ratten korrelierten niedrigere Prostatagewichte mit einer mikroskopisch sichtbaren verringerten Sezernierung. In dieser Studie und der 10-wöchigen Studie an jungen Ratten wurden geringere Hoden- und Nebenhodengewichte und geringere Spermienzahlen mit einer Abnahme des Keimepithels und der runden Spermatiden sowie einem Verlust von Spermatozyten in Verbindung gebracht. Diese histologischen Befunde wurden bei 90 bzw. ≥ 40 mg/kg/Tag festgestellt (entspricht dem 2,4- bzw. 1,5-Fachen der beim Menschen empfohlenen Höchstdosis basierend auf der AUC). Bei Ratten ergaben sich bei Dosen bis zu 90 mg/kg/Tag (entspricht dem 2,4- bis 3,8-Fachen der beim Menschen empfohlenen Höchstdosis basierend auf der AUC) keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität oder die Fortpflanzungsleistung.

In Studien zur embryonalen und fötalen Entwicklung bei Ratten und Kaninchen wurden bei den höchsten Dosierungen (120 bzw. 100 mg/kg/Tag) Mikrophthalmie sowie eine verringerte Augenhöhlengröße (Ratten und Kaninchen) und Anophthalmie (nur Ratten) festgestellt. Bei Kaninchen wurde ab 30 mg/kg/Tag auch über Aglossie berichtet. Die NOAEL-Werte bezüglich der embryofötalen Entwicklung betrugen bei Ratten 30 mg/kg/Tag und bei Kaninchen 10 mg/kg/Tag, was etwa dem 1,7- bzw. 0,1-Fachen der beim Menschen empfohlenen Höchstdosis basierend auf der AUC entspricht. Daher kann auf der Grundlage der vorliegenden Daten der Schluss gezogen werden, dass Leniolisib bei Ratten und Kaninchen teratogen ist und ein potenzielles klinisches Risiko darstellen könnte.

In der Studie zur prä- und postnatalen Entwicklungstoxizität bei Ratten wurden bei maternalen Dosen von 90 mg/kg/Tag während der Säugeperiode nachteilige Auswirkungen auf die Nachkommen festgestellt, die sich in einer verringerten Überlebensrate der Jungtiere sowie einem durchgehend geringeren Gewicht der Jungtiere nach Absetzen der Muttermilch äußerten. Leniolisib wurde in allen Proben der Laktationsstudie nachgewiesen. Die Leniolisib-Konzentrationen stiegen dosisabhängig an und führten zu Konzentrationen, die bei 10 bis 30 mg/kg/Tag etwa 2- bis 3-fach höher waren als die mütterlichen Plasmakonzentrationen.

In der 10-wöchigen Studie an jungen Ratten, die mit 7 Tage alten Tieren begonnen wurde, wurde bei 90 mg/kg/Tag ein Anstieg der Sterblichkeitsrate während der Säugeperiode berichtet (die nach der ersten Dosis gemessenen AUC-Werte lagen um das 9,5-Fache über der beim Menschen empfohlenen Höchstdosis).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Hypromellose (E 464)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat (E 572)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)

Tablettenüberzug

Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Eisenoxidgelb (E 172)
Eisenoxidrot (E 172)
Talkum (E 553b)
Polyethylenglycol (E 1521)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

48 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus hochdichtem Polyethylen mit Aluminium-Induktionssiegel und kindersicherem Polypropylen-Schraubverschluss.

Jede Packung enthält 1 Flasche mit 60 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2034/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Mai 2026

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.