|  |
| --- |
| Projet de modification du Protocole d’Utilisation Thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP)  Autorisations d’accès compassionnel – Joenja (leniolisib) |

|  |  |
| --- | --- |
| **La demande** | |
| Spécialité | Joenja comprimés pelliculés 10 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg et 70 mg. |
| DCI | leniolisib |
| Critères d’octroi \* | Traitement du syndrome de la phosphoinositide 3-kinase delta activée (APDS) chez les patients âgés de 4 ans et plus |
| Périodicité des rapports de synthèse | 6 mois |
| **Renseignements administratifs** | |
| Contact laboratoire titulaire ou CRO | Titulaire: Pharming Technologies B.V. CRO: WEP Clinical,  [**aac-leniolisib@wepclinical.com**](mailto:aac-leniolisib@wepclinical.com) |
| Contact à l’ANSM | Contact-LABO-AAC@ansm.sante.fr |
| CRPV en charge du suivi du médicament en AAC, le cas échéant | CRPV de Montpellier |
| Contact du délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire | Kiran Tiwana: +44 2080044941 [dataprivacy@wepclinical.com](mailto:dataprivacy@wepclinical.com) |

Dernière date de mise à jour : 25/06/2025  
**Retrouvez toutes les informations sur ce médicament en AAC :** <https://ansm.sante.fr/documents/reference/referentiel-des-autorisations-dacces-compassionnel>

*\* En cas de non-conformité aux critères d’octroi ci-dessus ou autres situations thérapeutiques, le prescripteur peut faire une demande d’AAC en justifiant sa demande.*

Glossaire

**AAC : Autorisation d’Accès Compassionnel**

**AMM : Autorisation de Mise sur le Marché**

**ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé**

**E-saturne : application de téléservice de demandes d’AAC**

**RCP : résumé des caractéristiques du produit**

**NIP : note d’information prescripteur**

**PUT-SP : protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients**

Sommaire

[Informations à destination des prescripteurs et des pharmacies à usage intérieur 3](#_Toc98859298)

[Le médicament 3](#_Toc98859299)

[Calendrier des visites 3](#_Toc98859300)

[Modalités pratiques de traitement et de suivi des patients 3](#_Toc98859301)

[Annexes 3](#_Toc98859302)

[Annexe 1. Fiches de suivi médical et de collecte de données 3](#_Toc98859303)

[Annexe 2. Rôle des différents acteurs 3](#_Toc98859304)

[Annexe 3. Documents d’information à destination des patients avant toute prescription d’un médicament en autorisation d’accès compassionnel : 3](#_Toc98859305)

[Annexe 4. Modalités de recueil des effets indésirables suspectés d’être liés au traitement et de situations particulières 3](#_Toc98859306)

# Informations à destination des prescripteurs et des pharmacies à usage intérieur



Pour plus d’informations sur le dispositif d’accès compassionnel, veuillez consulter le site internet de l’ANSM (https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionel-de-sante/demande-dautorisation-dacces-compassionnel).

L’autorisation d’accès compassionnel est une procédure permettant l’utilisation, à titre exceptionnel, d’un médicament dans une indication précise en l’absence d’autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, quelle que soit l'indication thérapeutique, dès lors que toutes les conditions suivantes sont remplies :

* la maladie est grave, rare ou invalidante ;
* il n’existe pas de traitement approprié ;
* l’efficacité et la sécurité de ce médicament, pour l’indication considérée, sont présumées favorables au regard des données cliniques disponibles (résultats des essais thérapeutiques) ;
* le médicament ne fait pas l’objet d’une recherche impliquant la personne humaine à des fins commerciales,
* ou lorsque le médicament fait l’objet d’une recherche impliquant la personne humaine dans l’indication à des fins commerciales, le laboratoire s’est engagé à demander une autorisation d’accès précoce auprès de la HAS, le patient ne peut participer à cette recherche et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

L’AAC est subordonnée au respect d’un protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP), présent document, dont les objectifs sont les suivants :

* Apporter aux prescripteurs et aux patients toute l’information pertinente sur le médicament et son utilisation. À cette fin, vous trouverez dans ce document :
  + une description du médicament ainsi que les conditions d’utilisation et de prescription du médicament,
  + des notes d’information que le prescripteur doit remettre au patient avant toute prescription du médicament (voir [annexe 3](#Annexe_3)) ;
* Organiser la surveillance des patients notamment via le recueil des effets indésirables/situations particulières auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe 1
* Recueillir également des données relatives à l’utilisation du médicament en vie réelle afin d’évaluer en continu les critères permettant le maintien du médicament dans le cadre des autorisations d’accès compassionnel. Les prescripteurs et les pharmaciens sont tenus de participer au recueil de ces informations et de les transmettre aux laboratoires via les fiches de suivi médical (cf [annexe 1](#Annexe_1)). Ces informations sont analysées par le laboratoire et transmises à l’ANSM sous la forme d’un rapport périodique de synthèse ; un résumé de ce rapport, validé par l’ANSM en concertation avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) désigné en charge du suivi national le cas échéant, qui est ensuite publié sur son site Internet et transmis par le laboratoire aux professionnels de santé concernés. Une convention entre le laboratoire et l’établissement peut définir les modalités de dédommagement de l’établissement pour le temps consacré à la collecte de données[[1]](#footnote-1).

# Le médicament

Spécialité(s) concernée(s)

Joenja (leniolisib) comprimés pelliculés de 10 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg et 70 mg.

Caractéristiques du médicament

Leniolisib est une petite molécule inhibitrice de p110δ, à biodisponibilité orale, qui inhibe sélectivement l’enzyme PI3Kδ. Ce mécanisme d’action inhibe la voie de signalisation essentielle responsable d’une augmentation de la production de PIP3, une hyperactivité de la voie PI3K, et des déficiences et une dérégulation consécutive des lymphocytes B et T, lesquelles donnent lieu aux principaux phénotypes cliniques du syndrome de la phosphoinositide 3-kinase delta activée (APDS).

Leniolisib présente une sélectivité pour la PI3Kδ et réduit l’hyperactivité de la voie de l’AKT phosphorylée (pAKT) dans les lymphocytes B et T atteints d’APDS, ex vivo.

L’efficacité clinique et la tolérance du leniolisib dans le traitement des patients atteints d’APDS âgés de 12 ans et plus ont été évaluées dans le cadre d’un essai randomisé de phase 2/3 en triple aveugle versus placebo et d’une étude de suivi (sur le point de se terminer) pour surveiller la sécurité et la tolérance à long-terme.

Une étude de phase 3 en ouvert évaluant l’efficacité et la sécurité du leniolisib dans la population pédiatrique souffrant d’APDS (enfants âgés entre 4 et 11 ans) est en cours.

Une autre étude de phase 3 en ouvert évaluant l’efficacité et la sécurité du leniolisib dans la population pédiatrique souffrant d’APDS (enfants âgés entre 1 et 6 ans) est en cours.

Critères d’octroi

Traitement du syndrome de la phosphoinositide 3-kinase delta activée (APDS) chez les patients âgés de 4 ans et plus

Posologie

La dose recommandée varie entre 20 et 70 mg deux fois par jour à environ 12 heures d’intervalle, soit un total de 40 à 140 mg par jour.

La dose à prescrire dépend du poids du patient selon les intervalles suivants :

• De 13 à < 19 kg : 20 mg de leniolisib, deux fois par jour

• De 19 à < 27 kg : 30 mg de leniolisib, deux fois par jour

• De 27 à < 38 kg : 40 mg de leniolisib, deux fois par jour

• De 38 à < 45 kg : 50 mg de leniolisib, deux fois par jour

• ≥ 45 kg : 70 mg de leniolisib, deux fois par jour

Le traitement doit être poursuivi tant qu’un bénéfice est observé ou jusqu’à l’apparition d’une toxicité inacceptable.

Omission de prise

Si plus de 6 heures se sont écoulées depuis l’horaire habituel de la prise, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais poursuivre le traitement à l’heure prévue pour la prise suivante.

En cas de vomissements dans l’heure qui suit la prise de leniolisib, prendre un autre comprimé de leniolisib aussi rapidement que possible. En cas de vomissements plus d’une heure après la prise, ne pas prendre de dose supplémentaire.

Mode d’administration

Voie orale

Joenja peut être pris pendant ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers. Les comprimés ne doivent pas être cassés, écrasés ou mâchés.

Agents réduisant l’acidité gastrique

Chez les patients qui prennent des antiacides de manière chronique, l’antiacide doit être pris 2 heures avant ou 2 heures après l’administration de leniolisib.

**Contre-indication**

Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 de la note d’information prescripteur

**Mise en gardes et précautions d’emploi**

Effets indésirables à médiation immunitaire

Des effets indésirables à médiation immunitaire graves, voire mortels, ont été signalés, notamment infections graves, réactions cutanées sévères, pneumonie, diarrhée ou colite sévère et hépatotoxicité chez les patients recevant d’autres inhibiteurs de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) delta pour le traitement de cancers hématologiques ou de tumeurs solides. Ces effets indésirables graves n’ont pas été observés lors de l’utilisation de Joenja chez des patients atteints d’APDS. Joenja n’est pas approuvé pour le traitement de cancers hématologiques ou de tumeurs solides.

Association avec des inhibiteurs du CYP3A4

Le traitement concomitant par un inhibiteur puissant du CYP3A4 augmente l’exposition au léniolisib. L’administration concomitante d’inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 doit être évitée. Si l’administration d’inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 est nécessaire, il est recommandé d’interrompre Joenja 2 jours avant l’administration de l’inhibiteur du CYP3A4. Joenja peut être repris 7 jours après l’arrêt de l’inhibiteur du CYP3A4 (voir rubrique 4.5 de la note d’information prescripteur).

Association avec des inducteurs du CYP3A4

L’utilisation concomitante peut entraîner une réduction de l’exposition au léniolisib et donc une réduction de l’efficacité du léniolisib. Par conséquent, l’utilisation concomitante du léniolisib avec des inducteurs modérés et puissants du CYP3A4 doit être évitée (voir rubrique 4.5 de la note d’information prescripteur).

Association avec des substrats des transporteurs BCRP, OATP1B1 et OATP1B3

En cas d’administration concomitante, le léniolisib a multiplié par 2 l’exposition systémique à la rosuvastatine. L’utilisation concomitante du léniolisib avec des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs doit être évitée (voir rubrique 4.5 de la note d’information prescripteur).

Substrats de l’UDP-glucuronosyltransférase (UGT) 1A1

In vitro, le léniolisib est un inhibiteur de l’UGT1A1. Bien qu’aucune interaction cliniquement significative ne soit attendue, l’administration concomitante de léniolisib et d’un substrat de l’UGT1A1 doit être évitée (voir rubrique 4.5 de la note d’information prescripteur).

Agents réduisant l’acidité gastrique

Chez les patients qui prennent des antiacides de manière chronique, l’antiacide doit être pris 2 heures avant ou 2 heures après l’administration de Joenja (voir rubrique 4.5 de la note d’information prescripteur).

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception hautement efficace lors de la prise de Joenja et pendant 1 semaine après la dernière dose (voir rubrique 4.6 de la note d’information prescripteur).

Excipients à effet notoire (voir rubrique 4.4 de la note d’information prescripteur)

Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés lors du traitement par léniolisib sont les céphalées (29 %), les vomissements (16 %) et la prise de poids (13 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

La sécurité du léniolisib a été évaluée chez 38 patients adolescents et adultes atteints d’APDS qui ont participé à la partie contrôlée contre placebo de l’étude de phase 2/3 ainsi qu’à une étude de sécurité en ouvert. Trente-sept de ces 38 patients ont pris du léniolisib 70 mg deux fois par jour pendant au moins 60 semaines, et 81 % ont été exposés au médicament pendant 96 semaines ou plus. La durée médiane du traitement par léniolisib était d’environ 3 ans ; 5 patients ont été exposés au léniolisib pendant plus de 5 ans.

| **Classe de systèmes d’organes** | **Effet indésirable** | **Fréquence** |
| --- | --- | --- |
| Affections du système nerveux | Céphalée | Très fréquent |
| Affections gastro-intestinales | Vomissement | Très fréquent |
| Dyspepsie | Fréquent |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Alopécie | Très fréquent |
| Dermatite atopique\*  Éruption cutanée | Fréquent |
| Troubles généraux et anomalies au site d’administration | Fatigue | Fréquent |
| Investigations | Poids augmenté  Neutrophiles diminués | Très fréquent |

\*Dermatite atopique: notamment dermatite atopique et eczéma

Description des effets indésirables sélectionnés

Neutrophiles diminués

Sept (33 %) des patients traités par léniolisib ont temporairement présenté une numération absolue des neutrophiles (NAN) comprise entre 500 et 1 500 cellules/µl. Aucun patient n’a présenté de NAN < 500 cellules/µl et aucune infection associée à la neutropénie n’a été signalée. Le jour 2, un patient a présenté une diminution de la numération des neutrophiles de grade 3, considérée par l’investigateur comme liée au léniolisib. Aucune intervention n’a été requise, le léniolisib n’a pas été interrompu et l’effet s’est résolu, comme confirmé par les analyses de sang du jour 46 réalisées chez ce patient.

Population pédiatrique

Treize patients âgés de 12 à 17 ans ont été traités avec du léniolisib dans le cadre d’essais cliniques. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez les adultes.

Expérience post-commercialisation

Hypersensibilité (anaphylaxie)

Cet effet indésirable a été identifié lors de l’utilisation post-commercialisation de Joenja. La fréquence est inconnue. Comme ces réactions sont rapportées volontairement par une population de taille incertaine, il n’est pas toujours possible d’estimer de manière fiable leur fréquence ou d’établir une relation de cause à effet avec l’exposition au médicament.

Conditions de prescription et de délivrance

Dans le cadre de l’AAC, leniolisib est soumis à prescription hospitalière. Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser. .

# Calendrier des visites

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Demande d’autorisation auprès de l’ANSM | Première  administration  (Fiche d’initiation) | Vérification des effets indésirables majeurs (contact téléphonique) | | | Suivi du traitement et/ou arrêt  (Fiches de suivi) | | | | | | | |
|  |  |  | M1 | M2 | | V1 /  M3 | V2 /  M6 | | V3 / M9 | V4 / M12 | | V5 / M18 | V6 /  M24 |
| Remise de la note d’information destinée au patient par le médecin prescripteur | X |  |  |  | |  |  | |  |  | |  |  |
| Collecte de données sur les caractéristiques des patients | | | | | | | | | | | | | |
| Déclaration de conformité aux critères d’octroi du référentiel AAC | X | X |  | |  | X | X | X | | | X | X | X |
| Bilan biologique (le cas échéant) | X | X |  | |  |  |  |  | | |  |  |  |
| Antécédents de traitement et histoire de la maladie | X | X |  | |  |  |  |  | | |  |  |  |
| Test de grossesse (le cas échéant) | X | X |  | |  |  |  |  | | |  |  |  |
| Collecte de données sur les conditions d’utilisation | | | | | | | | | | | | | |
| Posologie et traitements associés | X | X |  | |  | X | X | X | | | X | X | X |
| Interruption de traitement |  |  |  | |  | X | X | X | | | X | X | X |
| Collecte de données d’efficacité | | | | | | | | | | | | | |
| Critère d’efficacité :  Evaluation de la lymphadénopathie via IRM ou TDM ou échographie |  | X |  | |  |  | X |  | | | X | X | X |
| Collecte de données de tolérance/situations particulières | | | | | | | | | | | | | |
| Suivi des effets indésirables/situation particulière |  | X | X | | X | X | X | X | | | X | X | X |
| IRM : imagerie par résonance magnétique; TDM (ou CT-Scan) : Tomodensitométrie (computed tomography scanner) | | | | | | | | | | | | | |

# Modalités pratiques de traitement et de suivi des patients



# Annexes

1. Fiches de suivi médical et de collecte de données

* [Fiche d’initiation de traitement](#Demande_accès)
* [Fiches de suivi de traitement](#Suivi_traitement_2)
* [Fiche d’arrêt définitif de traitement](#Arret_traitement)
* [Fiche de déclaration d’effets indésirable](#EI)s et [de situations particulières](#Situations_particulières)

REDCap Cloud, une plateforme internet EDC, sera utilisée pour collecter les données liées à cet accès compassionnel via le prestataire WEP Clinical.

|  |
| --- |
| Fiche d’initiation de traitement  À remplir par le prescripteur/pharmacien |

Fiche à transmettre avec l’AAC au laboratoire

Date de la demande : Cliquez ici pour entrer une date.

Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) : Cliquez ici pour entrer du texte. Prénom (2 premières lettres) : Cliquez ici pour entrer du texte.

Date de naissance\* : \_ \_/\_ \_ (MM/AAAA) Poids (kg) : | \_ | \_ | \_ | Taille (cm) : | \_ | \_ | \_ |

Sexe : M  F

Dans le cas d’impossibilité d’inclure le patient dans un essai clinique en cours dans la situation qui fait l’objet de la demande d’autorisation d’accès compassionnel, précisez les motifs de non-éligibilité à l’essai clinique : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Maladie

en lien avec les critères d’octroi

Diagnostic et état du patient

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | |  |  |  | | --- | --- | --- | | Diagnostic de l’APDS établi | ☐ Oui ☐ Non | Si oui :  Date du diagnostic initial : --/---- (MM/AAAA)  Type de mutation :  ☐ PIK3CD  ☐ PIK3R1  ☐ Autre : …. | | Evaluation de la lymphadénopathie par IRM ou TDM ou échographie | ☐ Oui ☐ Non  Si oui précisez:  ☐ IRM ☐ CT scan  ☐ Echographie  ☐ Evaluation non faite, précisez la raison :  …. | Date du dernier IRM ou CT scan ou échographie : --/--/----- (JJ/MM/AAAA)  Conclusion du compte rendu de l’imagerie :  Localisation / taille des principaux nodules :  … / …  … / …  … / …  Autres commentaires : … | | Hépatomégalie (examen clinique) | ☐ Oui ☐ Non | Si oui:  Date du dernier examen clinique :  -- /--/----- (JJ/MM/AAAA)  Taille estimée (cm) : …  Autres commentaires : … | | Splénomégalie (examen clinique) | ☐ Oui ☐ Non | Si oui:  Date du dernier examen clinique :  --/--/----- (JJ/MM/AAAA)  Taille estimée (cm) : …  Autres commentaires : … | | Lymphadénopathies périphériques (examen clinique) | ☐ Oui ☐ Non | Si oui:  Date du dernier examen clinique :  --/--/----- (JJ/MM/AAAA)  Localisation / taille de(s) lymphadénopathie(s))  … / …  … / …  Autre commentaires : … | | Atteinte pulmonaire | ☐ Oui ☐ Non | Si oui, précisez:  Résultats de l’exploration fonctionnelle  respiratoire : … | |  | | **Eligibilité au programme d’accès compassionnel (traitement avec le léniolisib) approuvé lors d’une réunion de concertation pluridisciplinaire nationale :**  ☐ Oui ☐ Non |  | |

Traitements antérieurs

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | Traitements antérieurs  (au cours des 12 derniers mois) | | DCI | Date de début (JJ/MM/AAAA) | Date d’arrêt (JJ/MM/AAAA) | Posologie uniquement pour les Ig | | Immunoglobulines (Ig) IV | ☐Oui ☐Non | … | --/--/-----  ☐ Inconnue | --/--/-----  ☐ Inconnue | Dose : …  Fréquence : … | | Immunoglobulines (Ig) SC | ☐Oui ☐Non | *…* | --/--/-----  ☐ Inconnue | --/--/-----  ☐ Inconnue | Dose : …  Fréquence : … | | Immunosupresseurs | ☐Oui ☐Non | ☐ Sirolimus  ☐ Autres,  précisez: ……. | --/--/-----  ☐ Inconnue | --/--/-----  ☐ Inconnue | - | | Antibioprophylaxie | ☐Oui ☐Non | … | --/--/-----  ☐ Inconnue | --/--/-----  ☐ Inconnue | - | | Antibioprophylaxie | ☐Oui ☐Non | … | --/--/-----  ☐ Inconnue | --/--/-----  ☐ Inconnue | - | | Antibioprophylaxie | ☐Oui ☐Non | … | --/--/-----  ☐ Inconnue | --/--/-----  ☐ Inconnue | - | |

autre : à compléter par le prescripteur

Comorbidités

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Nombre d’infections au cours des 12 derniers mois | …. Infections | Spécifiez le type d’infections : …  Si un traitement par antibiotiques a été instauré, spécifiez le nombre d’antibiotiques pris au cours des 12 derniers mois : |
| Tumeur | ☐ Oui ☐ Non | Si oui, spécifiez le type de tumeur :  ☐ Lymphome:  ☐ Autre, spécifiez : …. |
| Complications nécessitant une hospitalisation au cours des 12 derniers mois | ☐ Oui ☐ Non | Si oui, précisez le type de complications :  ☐ Pulmonaire : spécifiez : …  ☐ Gastro-intestinale : spécifiez : …  ☐ Autre, spécifiez : … |
| Hospitalisations non programmées pour cause d’infections au cours des 12 derniers mois | ☐ Oui ☐ Non | Si oui, spécifiez le nombre d’hospitalisations non programmées pour cause d’infections :  … |

## Biologie (optionnel)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tests | Valeurs  (unités) | Valeurs normales (unités) | Date du dernier examen (JJ/MM/AAAA) |
| Lymphocytes B totaux | …. |  | --/--/----- |
| Lymphocytes B transitionnels | …. |  | --/--/----- |
| Lymphocytes B naïfs | …. |  | --/--/----- |
| Lymphocytes B mémoires |  |  | --/--/----- |
| Lymphocytes T naïfs | …. |  | --/--/----- |
| Lymphocytes T mémoires | …. |  | --/--/----- |

## Traitement par Joenja (leniolisib)

Posologie et durée envisagée

La dose recommandée varie entre 20 et 70 mg deux fois par jour, administrée par voie orale, à environ 12 heures d’intervalle, soit un total de 40 à 140 mg par jour.

La dose à prescrire dépend du poids du patient selon les intervalles suivants :

* De 13 à < 19 kg : 20 mg de leniolisib, deux fois par jour
* De 19 à < 27 kg : 30 mg de leniolisib, deux fois par jour
* De 27 à < 38 kg : 40 mg de leniolisib, deux fois par jour
* De 38 à < 45 kg : 50 mg de leniolisib, deux fois par jour
* ≥ 45 kg  : 70 mg de leniolisib, deux fois par jour

Dose prescrite selon le poids du patient : ... mg de leniolisib, deux fois par jour

Traitements concomitants et/ou soins de support (optionnel)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Traitements concomitants et/ou soins de support | | DCI | Depuis le (JJ/MM/AAAA) |
| Immunoglobulines | ☐Oui ☐Non  Si oui, spécifiez :  ☐IV ☐SC  Dose : …  Fréquence : … | … | --/--/----- |
| Antalgiques et/ou traitements anti-inflammatoires | ☐Oui ☐Non | … | --/--/----- |
| Antalgiques et/ou traitements anti-inflammatoires | ☐Oui ☐Non | … | --/--/----- |
| Antalgiques et/ou traitements anti-inflammatoires | ☐Oui ☐Non | … | --/--/----- |
| Antibiotiques | ☐Oui ☐Non | … | --/--/----- |
| Antibiotiques | ☐Oui ☐Non | … | --/--/----- |
| Antibiotiques | ☐Oui ☐Non | … | --/--/----- |
| Antifongiques | ☐Oui ☐Non | … | --/--/----- |
| Antifongiques | ☐Oui ☐Non | … | --/--/----- |
| Antiviraux | ☐Oui ☐Non | … | --/--/----- |
| Antiviraux | ☐Oui ☐Non | … | --/--/----- |
| Antiviraux | ☐Oui ☐Non | … | --/--/----- |
| Autres | ☐Oui ☐Non | … | --/--/----- |

## Engagement du prescripteur

**J’ai remis les documents d’information au patient (disponible en** [annexe](#Annexe_4) 3**) et certifie que le patient a été informé de la collecte de ses données à caractère personnel :**  Oui  Non

|  |  |
| --- | --- |
| **Médecin prescripteur**  Nom/Prénom : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Spécialité : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  No  RPPS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Hôpital :  CHU  CHG  CLCC  centre privé  Numéro FINESS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Tel: Numéro de téléphone.  E-mail: xxx@domaine.com  Date : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_  Cachet et signature du médecin : | **Pharmacien**  Nom/Prénom : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  No  RPPS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Hôpital :  CHU  CHG  CLCC  centre privé  Numéro FINESS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Tel: Numéro de téléphone.  E-mail: xxx@domaine.com  Date : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_  Cachet et signature du pharmacien : |

En tant que professionnel de santé impliqué dans le programme léniolisib, vos données personnelles font l’objet d’un traitement par WEP CLINICAL Clinical, qui agit en tant que responsable de traitement au sens de la réglementation relative aux données personnelles.

Vous pouvez à tout moment accéder à vos données ou demander leur rectification. Vous pouvez également demander la limitation du traitement.

En revanche, vous ne pourrez pas vous opposer au traitement de vos données, demander leur effacement ou leur portabilité..

|  |
| --- |
| **Fiche de suivi de traitement**  **(Visites après la première administration)**  À remplir par le prescripteur/pharmacien |

Fiche à transmettre au laboratoire

Date de la visite : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_

Visite de suivi no à compléter

☐ V1/M3 ☐ V2/M6 ☐V3/M9 ☐V4/M12 ☐V5/M18 ☐V6/M24

## Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) : Cliquez ici pour entrer du texte Prénom (2 premières lettres) : Cliquez ici pour entrer du texte

No  AAC dernièrement octroyée: Cliquez ici pour entrer du texte

## Conditions d’utilisation

Date de la première administration : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_

Posologie et durée prescrite

Posologie initialement prescrite : …. mg de leniolisib, deux fois par jour.

Y a-t’il eu des modifications depuis l’initiation du traitement ?  Non  Oui

Si oui, préciser.

Poids actuel du patient : …. kg

Nouvelle posologie : …. mg de leniolisib, deux fois par jour

Traitements concomitants et/ou soins de support

À ne compléter que si différent de la fiche de demande de traitement.

Y –a-t’il eu des modifications depuis l’initiation du traitement ?  Non  Oui

Si oui, préciser.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Cliquez ici pour entrer du texte.   |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | Traitements concomitants et/ou soins de support | | DCI | Depuis le (JJ/MM/AAAA) | | Immunoglobulines | ☐Oui ☐Non  Si oui, spécifiez :  ☐IV ☐SC  Dose : …  Fréquence : … | … | --/--/----- | | Antalgiques et/ou traitements anti-inflammatoires | ☐Oui ☐Non | … | --/--/----- | | Antalgiques et/ou traitements anti-inflammatoires | ☐Oui ☐Non | … | --/--/----- | | Antalgiques et/ou traitements anti-inflammatoires | ☐Oui ☐Non | … | --/--/----- | | Antibiotiques | ☐Oui ☐Non | … | --/--/----- | | Antibiotiques | ☐Oui ☐Non | … | --/--/----- | | Antibiotiques | ☐Oui ☐Non | … | --/--/----- | | Antifongiques | ☐Oui ☐Non | … | --/--/----- | | Antifongiques | ☐Oui ☐Non | … | --/--/----- | | Antiviraux | ☐Oui ☐Non | … | --/--/----- | | Antiviraux | ☐Oui ☐Non | … | --/--/----- | | Antiviraux | ☐Oui ☐Non | … | --/--/----- | | Autres | ☐Oui ☐Non | … | --/--/----- |   . |

Interruption/arrêt temporaire de traitement  **Oui  Non**

Si oui, préciser les raisons.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  | | --- | --- | | Interruption/arrêt temporaire du traitement depuis la dernière visite\* | ☐ Oui ☐ Non | | Si oui, - Date d’interruption du traitement | \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | | - Date de reprise du traitement | \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ | | Raison Interruption/arrêt temporaire du traitement ou de modification d la posologie\* | ☐ Effets indésirables  • Nature et grade de l’effet indésirable: …  • Possiblement lié à léniolisib:  ☐ Oui  ☐ Non  ☐ Non-adhérence au traitement  ☐ Autre, spécifiez : … | | Arrêt définitif du traitement\* | ☐ Oui ☐ Non  Si oui, complétez la fiche d’arrêt définitif de traitement | | *\*A signaler en complétant la fiche de déclaration d’effets indésirables LE-AC en annexe I* | |   .  Si un arrêt définitif du traitement a eu lieu, faire un renvoi vers la fiche d’arrêt de traitement  Si l’arrêt est dû à un effet indésirable, faire un renvoi à la fiche de déclaration des effets indésirables.  **Examen clinique de suivi (optionnel) :**   |  |  |  | | --- | --- | --- | | **Hépatomégalie (examen clinique)** | ☐ Oui     ☐ Non | Si oui:  Date du dernier examen clinique :  -- /--/-----      (JJ/MM/AAAA)  Taille estimée (cm) : …  Autres commentaires : … | | **Splénomégalie (examen clinique)** | ☐ Oui     ☐ Non | Si oui:  Date du dernier examen clinique :  --/--/-----       (JJ/MM/AAAA)  Taille estimée (cm) : …  Autres commentaires : … | | **Lymphadénopathies périphériques (examen clinique)** | ☐ Oui     ☐ Non | Si oui:  Date du dernier examen clinique :  --/--/-----       (JJ/MM/AAAA)  Localisation / taille de(s) lymphadénopathie(s))  … / …  … / …  Autre commentaires : … | |

## Évaluation de l’effet du traitement par Joenja (leniolisib)

Variable d’efficacité 1 (à préciser)

**Evaluation de la lymphadénopathie via IRM ou TDM ou échographie** *(Visites de suivi tous les 6 mois : M6/V2, M12/V4, M18/V5 et M24/V6)*

☐ IRM ☐ TDM ☐ Echographie ☐ Evaluation non faite, précisez la raison : ….

Poids du patient : …

Taille du patient : …

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Localisation | Taille | Commentaires |
| Nodule 1 | … | … | … |
| Nodule 2 | … | … | … |
| … | … | … | … |

Effet(s) indésirable(s)/Situation(s) particulière(s)

Y a-t’il eu apparition d’effet(s) indésirable(s) ou une situation particulière à déclarer depuis la dernière visite ?  Oui  Non

**Si oui**, procéder à leur déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe 1

Apparition d’une contre-indication au traitement prescrit  Oui  Non

Si oui, préciser et compléter la fiche d’arrêt définitif.

Vérification du suivi de la contraception, le cas échéant.

|  |  |
| --- | --- |
| **Médecin prescripteur**  Nom/Prénom : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Spécialité : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  No  RPPS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Hôpital :  CHU  CHG  CLCC  centre privé  No FINESS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Tél : Numéro de téléphone.  E-mail : xxx@domaine.com  Date : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_  Cachet et signature du médecin : | **Pharmacien**  Nom/Prénom \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_:  No  RPPS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Hôpital :  CHU  CHG  CLCC  centre privé  No FINESS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Tél : Numéro de téléphone.  E-mail : xxx@domaine.com  Date : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_  Cachet et signature du pharmacien : |

|  |
| --- |
| **Fiche d’arrêt définitif de traitement**  À remplir par le prescripteur/pharmacien |

Fiche à transmettre au laboratoire

Date de l’arrêt définitif de traitement : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_

## Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) : | \_ | \_ | \_ | Prénom (2 premières lettres) : | \_ | \_ |  
No dernière AAC de l’ANSM: Cliquez ici pour entrer du texte

Posologie à l’arrêt du traitement : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

## Raisons de l’arrêt du traitement

Fin de traitement tel que prévu par le schéma thérapeutique (mention à supprimer si durée non définie)

Survenue d’un effet indésirable suspecté d’être lié au traitement

Procéder à sa déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe

Survenue d’une contre-indication

Préciser :

Progression de la maladie

Effet thérapeutique non satisfaisant

Si considéré comme un manque d’efficacité, procéder à sa déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe 1

Décès

* Date du décès : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_
* Raison du décès :  Décès lié à un effet indésirable

Procéder à sa déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe 1

Décès lié à la progression de la maladie

Autre raison : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Souhait du patient d’interrompre le traitement

Patient perdu de vue, préciser la date de dernier contact : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_

Ne remplit plus les critères d’octroi, préciser :

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Autre, préciser : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|  |  |
| --- | --- |
| **Médecin prescripteur**  Nom/Prénom : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Spécialité : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ No RPPS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Hôpital :   CHU  CHG  CLCC  centre privé  No FINESS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Tél : Numéro de téléphone. E-mail: [xxx@domaine.com](mailto:xxx@domaine.com)  Date : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_  Cachet et signature du médecin : | **Pharmacien**  Nom/Prénom : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ No RPPS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Hôpital : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  CHU  CHG  CLCC  centre privé  No FINESS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Tél : Numéro de téléphone. E-mail: [xxx@domaine.com](mailto:xxx@domaine.com)  Date : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_  Cachet et signature du pharmacien : |

|  |
| --- |
| Fiche de déclaration des effets indésirables et situations particulières |

Fiche à transmettre au laboratoire

| **logo for documents Formulaire de déclaration des effets indésirables et situations particulières** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| A remplir et à envoyer par fax ou par e-mail avec tous les documents d’information disponibles au département de Pharmacovigilance de Pharming : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fax : +31 (0)85 0643 382 | | | | | | | | | | | E-mail : [safety@pharming.com](mailto:safety@pharming.com) | | | | | | | | | | |
| Nom de l’étude : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1. Médecin prescripteur/rapporteur et date de réception d’information  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  dd/mmm/yyyy | | | | | | | | | | 2. Type de rapport : | | | | ☐ Effet indésirable grave (EIG)  ☐ Effet indésirable non-grave  ☐ Situation particulière (SP) **A** : \_\_\_\_ | | | | | ☐ Initial  ☐ Suivi # : \_\_\_ | | |
| A Situation particulière: 1= utilisation du médicament pendant la grossesse; 2= utilisation du médicament pendant l’allaitement; 3= utilisation du médicament par des populations pédiatriques ou âgées; 4= Surdosage (accidentel or intentionnel); 5= Abus; 6 = Mésusage; 7= usage détourné (non indiqué); 8= erreur médicamenteuse; 9=exposition professionnelle; 10= manque d’efficacité 11= transmission d’agents infectieux (ou suspicion); 12= interaction médicamenteuse; 13= interaction médicament-aliment (IMA); 14= effet thérapeutique inattendu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3. Identifiant du centre : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | | | | | | | 4. Pays : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | |
| 1. **Renseignements sur le patient** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5. Identifiant du patient, si applicable : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | | | | | | 6. Initiales du patient : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | |
| 7. Date de naissance :  \_\_\_\_\_\_\_\_\_  dd/mmm/yyyy | | | | 8. Age : \_\_\_\_\_ année(s)  (Ou)  Groupe d'âge B : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | | | | 9. Sexe : | | | ☐ Homme  ☐ Femme | | | |
| B Groupe d’âge : 1= enfant : 2-11 années ; 2 = adolescent : 12-17 années ; 3= adulte : 18-64 années ; 4= plus de 65 ans | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10. Taille : \_\_\_\_\_\_\_\_\_ ☐ cm ☐ inch | | | | | | | | | | | | | 11. Poids : \_\_\_\_\_\_\_\_\_ ☐ kg ☐ lbs | | | | | | | | |
| 1. **Renseignements sur l’effet indésirable** 2. List all events in the table (add rows if necessary) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12. Énumérez chaque événement signalé dans le tableau (ajoutez des lignes si nécessaire) et fournissez les informations dans les autres colonnes pour chaque événement répertorié | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EI(G) | | Critère de l’EIG c, si non grave mettre (N/A)  Si no | | | Lien de causalité D | | | | | | | | Sévérité E | | Date de début de l’EI(G) | | | Date de fin de l’EI (G) | | | ResultatF |
|  | |  | | |  | | | | | | | |  | |  | | |  | | |  |
|  | |  | | |  | | | | | | | |  | |  | | |  | | |  |
|  | |  | | |  | | | | | | | |  | |  | | |  | | |  |
|  | |  | | |  | | | | | | | |  | |  | | |  | | |  |
| C EIG : 1= entraîne la mort ; 2= met la vie en danger ; 3= provoque ou prolonge une hospitalisation ; 4= invalidité ou une incapacité ; 5= anomalie ou une malformation congénitale ; 6= événement médical important qui peut mettre en danger le patient ou peut nécessiter une intervention médicale ou chirurgicale visant à prévenir l'un des autres effets mentionnés précédemment. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D Lien de causalité : 1= non lié au médicament ; 2= lié au médicament | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| E Sévérité : 1= minime/ grade 1 ; 2= modéré / grade 2 ; 3= sévère/ grade 3 ; 4= met en jeu le pronostic vital / grade 4 ; 5= décès / grade 5. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| F Résultat : 1= guérison ; 2= guérison avec séquelles (spécifier dans la section 13) ; 3= en cours ; 4= décédé ; 5= inconnu. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13. Hospitalisation : | | Date d’admission | | | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  dd/mmm/yyyy | | | | | | | | | | Date de sortie : | | | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  dd/mmm/yyyy | | | |
| 14. Décès : | | Date de décès : | | | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  dd/mmm/yyyy | | | | | | | | Autopsie réalisée ? | | ☐Oui,  \_\_\_\_\_\_\_\_\_  dd/mmm/yyyy | | | ☐ Non | ☐ Planifiée  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  dd/mmm/yyyy | | |
|  | | | | | | | | | | | | | Fournir le rapport d’autopsie si applicable. | | | | | | | | |
|  | | Cause de décès : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 15. Description de l’effet indésirable (EI) ou de la situation particulière (SP) : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 16. Description de l’historique médical : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 17. Examens/données de laboratoire liés à (aux) EI(s) reporté(s) : (Ajouter des lignes si nécessaire) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Date (dd/mmm/yyyy) | | | Examen | | | | | | | | | | Valeur | | Unité | | | Valeurs normales (si applicable) | | | |
|  | | |  | | | | | | | | | |  | |  | | |  | |  | |
|  | | |  | | | | | | | | | |  | |  | | |  | |  | |
|  | | |  | | | | | | | | | |  | |  | | |  | |  | |
|  | | |  | | | | | | | | | |  | |  | | |  | |  | |
|  | | |  | | | | | | | | | |  | |  | | |  | |  | |
|  | | |  | | | | | | | | | |  | |  | | |  | |  | |
|  | | |  | | | | | | | | | |  | |  | | |  | |  | |
|  | | |  | | | | | | | | | |  | |  | | |  | |  | |
|  | | |  | | | | | | | | | |  | |  | | |  | |  | |
| Commentaires sur les examens/données de laboratoires obtenus : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1. **Renseignements sur le produit** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 18. Produit : | | a. Nom : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | b. Fabricant : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | | | c. N° de lot : \_\_\_\_\_\_\_\_\_  d. Date d’expiration : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  dd/mmm/yyyy | | | |
| 19. Forme galénique et dosage : | | | | | 20. Première administration : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  dd/mmm/yyyy | | | | | | | | | | | 21. Dernière administration (avant la survenue de l’évènement) :  (date et heure)  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ dd/mmm/yyyy  Heure : (format 24h) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | |
| 22. Voie d'administration : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | 23. Dernière dose reçue  (Flacons/unité) : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | | | | 24. Fréquence : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | |
| 25. Mesure prise : | | | ☐ Aucune | | ☐ Dosage réduit  ☐ Dosage augmenté | | | | | | | | \_\_\_\_\_\_\_\_dd/mmm/yyyy | | ☐ Arrêt définitif du traitement (retrait du programme d’accès compassionnel) | | | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  dd/mmm/yyyy | | | |
|  | | |  | | ☐ Nouveau Dosage :  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | | |  | | |  | | | |
|  | | | ☐Interruption temporaire \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  dd/mmm/yyyy | | | | | | | | | | | | Reprise du produit : | | | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  dd/mmm/yyyy | | | |
| 26. Le(s) EI(G)(s) a-t-il(ont) cessé suite l'arrêt du produit ?  ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu ☐ N/A | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | |
| 28. Retrait du programme d’accès compassionnel (arrêt du traitement) ? | | | ☐ Oui ☐ Non | |  | | | | Date du retrait du programme d’accès compassionnel : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  dd/mmm/yyyy | | | | | | Cause du retrait du programme d’accès compassionnel :  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | |
| 29. Mesure(s) correctrice(s) (mentionner les médicaments et/ou tout autre thérapie utilisée pour traiter le(s) EI(G)(s) : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 30. Traitement(s) concomitant(s) ayant un rapport avec les événements signalés *(exclure les traitements utilisés pour traiter le(s) EI(s) :* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DCI | | | Posologie (quotidienne) | | | Voie | | | | | | Date de début du traitement | | | Date d’arrêt du traitement | | | Indication | | | |
|  | | |  | | |  | | | | | |  | | |  | | |  | | | |
|  | | |  | | |  | | | | | |  | | |  | | |  | | | |
|  | | |  | | |  | | | | | |  | | |  | | |  | | | |
|  | | |  | | |  | | | | | |  | | |  | | |  | | | |
|  | | |  | | |  | | | | | |  | | |  | | |  | | | |
|  | | |  | | |  | | | | | |  | | |  | | |  | | | |
|  | | |  | | |  | | | | | |  | | |  | | |  | | | |
|  | | |  | | |  | | | | | |  | | |  | | |  | | | |
|  | | |  | | |  | | | | | |  | | |  | | |  | | | |
| Commentaires sur les traitements concomitants (mesures de support prises avec les traitements concomitants, information sur le protocole d’interruption de traitement /reprise de traitement etc.) : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1. **Renseignements sur le déclarant** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 31. Médecin prescripteur/Rapporteur | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nom : | Titre : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | Prénom : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | | | Nom : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | |
| Adresse : | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Code postal : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | | | | | | Pays : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | |
| Téléphone : | | | | | | | | | | | | | Fax : | | | | | | | | |
| Date de signature : | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  dd/mmm/yyyy | | | | | | | | | | | | Signature : | | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | |

Merci pour votre coopération afin de garantir que le profil de sécurité du produit reste pertinent et actualisé.

**Prière d’envoyer le formulaire rempli au département de Pharmacovigilance de Pharming par fax/e-mail. Veuillez consulter l'en-tête du formulaire pour les coordonnées.**

1. Rôle des différents acteurs

## Rôle des professionnels de santé

### Le prescripteur

L’autorisation d’accès compassionnel implique le strict respect des mentions définies figurant dans le protocole, notamment les critères d’octroi, les contre-indications, mises en garde et précautions d’emploi , conditions de prescription et de délivrance, ainsi que le suivi prospectif des patients traités tels que prévus par le PUT-SP.

Avant tout traitement, le prescripteur :

* prend connaissance du présent PUT-SP  et du RCP ou de la NIP, le cas échéant
* vérifie l’éligibilité de son patient aux critères d’octroi du médicament disposant d’une autorisation d’accès compassionnel ;
* informe, de manière orale et écrite via le document d’information disponible en [annexe](#Annexe_4) 3, le patient, son représentant légal, s'il s'agit d'un mineur, la personne chargée de la mesure de protection juridique, s'il s'agit d'un majeur faisant l'objet d'une mesure de protection juridique avec représentation relative à la personne, ou la personne de confiance que le patient a désignée :
  + de l'absence d'alternative thérapeutique, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament ;
  + du caractère dérogatoire de la prise en charge par l’Assurance maladie du médicament prescrit dans le cadre de l’autorisation d’accès compassionnel;
  + des modalités selon lesquelles cette prise en charge peut, le cas échéant, être interrompue,
  + de la collecte de leurs données et de leurs droits relatifs à leurs données à caractère personnel.

Le prescripteur veille à la bonne compréhension de ces informations.

* soumet la demande d’AAC via e-saturne à l’ANSM ; En cas de demande non conforme aux critères ou en l’absence de critères, justifie sa demande.

Après réception de l’autorisation de l’ANSM, le prescripteur :

* informe le médecin traitant du patient
* remplit la fiche d’initiation de traitement, qu’il transmet à la pharmacie à usage intérieur de l’établissement de santé concerné

Le prescripteur indique sur l’ordonnance la mention suivante : « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché”.

Le prescripteur est tenu de participer au recueil des données collectées dans le cadre du PUT-SP. Il transmet les données de suivi des patients traités, selon des modalités assurant le respect du secret médical au laboratoire exploitant le médicament.

Suite à l’initiation du traitement, le prescripteur planifie des visites de suivi (voir calendrier de suivi dans le PUT-SP) au cours desquelles il devra également :

* remplir la fiche de suivi correspondante,
* rechercher la survenue d’effets indésirables et situations particulières, procéder à leur déclaration, le cas échéant selon les modalités prévues en [annexe](#Annexe_5) 4,
* remplir la fiche d’arrêt de traitement, le cas échéant.

Les fiches de suivi et d’arrêt sont envoyées systématiquement et sans délai à la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé concerné pour transmission au laboratoire selon les modalités décrites en page 9.

Si le prescripteur souhaite poursuivre le traitement, il soumet, avant la date d’échéance de l’AAC, la demande de renouvellement de l’AAC via e-saturne à l’ANSM.

### Le pharmacien

Seules les pharmacies à usage intérieur d'un établissement de santé ou les pharmaciens ayant passé convention avec un établissement de santé peuvent délivrer les médicaments faisant l’objet d’une AAC.

Le pharmacien :

* complète la fiche d’initiation de traitement ainsi que les fiches de suivi préalablement remplies par le prescripteur lors de chaque visite, et les transmet au laboratoire exploitant le médicament
* commande le médicament auprès du laboratoire sur la base de l’AAC ;
* assure la dispensation du médicament sur prescription du médecin
* déclare tout effet indésirable suspecté d’être lié au traitement et situations particulières qui lui seraient rapportés selon les modalités prévues en [annexe](#Annexe_5) 4.

Le pharmacien est tenu de participer au recueil des données lorsqu’il est exigé dans le cadre du PUT-SP.

## Rôle du patient

Tout patient :

* prend connaissance des informations délivrées par son médecin et notamment des documents d’information sur son traitement qui lui sont remis ([voir annexe 3)](#Annexe_4) ;
* informe les professionnels de santé de tout effet indésirable ou le déclare lui-même sur le portail de signalement : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

## Rôle du laboratoire

L’entreprise qui assure l’exploitation du médicament :

* réceptionne les fiches d’initiation de traitement, de suivi et d’arrêt définitif, et intègre les données dans sa base de suivi
* est responsable du traitement des données au sens du règlement général sur la protection des données (RGPD) ;
* collecte et analyse toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT-SP, notamment les données d’efficacité et de pharmacovigilance. Il établit selon la périodicité définie en 1ere page, le rapport de synthèse accompagné d’un projet de résumé qu’il transmet à l'ANSM et le cas échéant au CRPV en charge du suivi de l’accès compassionnel et transmet après validation par l’ANSM le résumé de ce rapport, également publié sur le site internet de l’ANSM, aux médecins, aux pharmacies à usage intérieur concernées ainsi qu’à l’ensemble des CRPV et Centres antipoison ;
* sur demande du CRPV, lui soumet les éléments complémentaires requis,
* respecte et applique les obligations réglementaires en matière de pharmacovigilance : il enregistre, documente, et déclare via Eudravigilance tout effet indésirable suspecté d’être dû au médicament selon les conditions prévues à l’article R. 5121-166 du Code de la santé publique et aux GVP Module VI (*Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products*) ;
* contacte l’ANSM sans délai et le cas échéant le CRPV en charge du suivi en cas de signal émergent de sécurité (quels que soient le pays de survenue et le cadre d’utilisation du médicament concerné) ou de fait nouveau susceptible d’avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant le cas échéant d’adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en AAC (médecins, pharmaciens, patients), conformément aux GVP Module IX (*Emergent Safety Issues*) ;
* organise et finance le recueil des données dans le cadre des AAC, s’assure de l’assurance qualité et de la collecte rigoureuse et exhaustive des données ;
* s’assure du bon usage du médicament dans le cadre des AAC;
* approvisionne en conséquence la PUI et assure le suivi de lots ;
* s’est engagé, en cas de développement en cours dans l’indication en vue d’une demande d’AMM, à demander une autorisation d’accès précoce auprès de la HAS et de l’ANSM

## Rôle de l’ANSM

L’ANSM :

* évalue le médicament notamment les données d'efficacité, de sécurité, de fabrication et de contrôle, pour permettre son utilisation dans le cadre des AAC,
* évalue les demandes d’AAC pour chaque patient,
* valide le présent PUT-SP.

À la suite de la délivrance des AAC, l’ANSM :

* prend connaissance des informations transmises par le laboratoire ainsi que par le CRPV en charge du suivi du médicament en AAC le cas échéant et prend toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament ;
* évalue en collaboration avec le CRPV sus cité le cas échéant les rapports périodiques de synthèse fournis par le laboratoire et publie le résumé de ces rapports;
* informe sans délai le laboratoire et le CRPV sus cité le cas échéant en cas de signal émergent de sécurité qui lui aurait été notifié ou déclaré directement qui pourrait remettre en cause les AAC,
* modifie le PUT-SP en fonction de l’évolution des données disponibles, suspend ou retire les AAC si les conditions d’octroi ne sont plus remplies ou pour des motifs de santé publique

L’ANSM diffuse sur son site internet un référentiel des médicaments en accès dérogatoire (https://ansm.sante.fr/documents/reference/#collapse-1) et toutes les informations nécessaires pour un bon usage de ces médicaments, les PUT-SP correspondants ainsi que les résumés des rapports de synthèse périodiques.

## Rôle du CRPV en charge du suivi du médicament en AAC

Le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) désigné en 1ère page le cas échéant assure le suivi de pharmacovigilance du médicament en AAC au niveau national. Il est destinataire (via le laboratoire) des rapports périodiques de synthèse et des résumés de ces rapports. Il effectue une analyse critique de ces documents afin d’identifier et d’évaluer les éventuels signaux de sécurité soulevés par le rapport de synthèse et valide le contenu du résumé. À cette fin, il peut demander au laboratoire de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l’évaluation.

1. Documents d’information à destination des patients avant toute prescription d’un médicament en autorisation d’accès compassionnel : Joenja (leniolisib)

Cette annexe comprend :

* un document d’information sur le dispositif d’autorisation d’accès compassionnel
* une note d’information sur le traitement des données à caractère personnel.
* une note d’information prescripteur

|  |
| --- |
| **Note d’information sur l’autorisation d’accès compassionnel** |

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu’il a désignée

**Votre médecin vous a proposé un traitement par Joenja (leniolisib) dans le cadre d’une autorisation d’accès compassionnel (AAC).**

**Ce document a pour objectif de vous informer sur cette prescription et ce à quoi elle vous engage. Il complète les informations de votre médecin et vous aidera à prendre une décision à propos de ce traitement.**

Qu’est-ce qu’une autorisation d’accès compassionnel ?

Le dispositif d’autorisation d’accès compassionnel (AAC)permet la mise à disposition dérogatoire en France de médicaments ne disposant pas d‘autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de maladies graves, rares ou invalidantes. L’efficacité et la sécurité et du médicament que vous propose votre médecin sont présumées favorables par l’ANSM au vu des données disponibles.

L’objectif est de vous permettre de bénéficier de ce traitement à titre exceptionnel en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel vos données à caractère personnel concernant votre santé, le traitement et ses effets sur vous seront collectées. L’AAC s’accompagne d’un recueil obligatoire de données pour s’assurer que le médicament est sûr et efficace en conditions réelles d’utilisation et que les bénéfices du traitement restent présumés supérieurs aux risques potentiellement encourus au cours du temps.

Les données sont recueillies auprès des médecins et des pharmaciens par le laboratoire exploitant le médicament via la mise en place d’un Protocole d’Utilisation Thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) validé par l’ANSM. Ces données sont transmises périodiquement et de manière anonyme par le laboratoire à l’ANSM afin d’évaluer le médicament le temps de sa mise à disposition en accès compassionnel.

Lorsqu’il vous est prescrit un médicament dans le cadre d’une AAC, vous ne participez pas dans un essai clinique. L’objectif principal est de vous soigner et non de tester le médicament. Vous n’avez donc pas à faire d’examens supplémentaires en plus de ceux prévus dans votre prise en charge habituelle.

L’AAC peut être suspendue ou retirée si les conditions initiales ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

Les médicaments mis à disposition dans ce cadre sont intégralement pris en charge par l’Assurance maladie, sans avance de frais de votre part.

Vous pouvez en parler avec votre médecin. N’hésitez pas à poser toutes vos questions. Il vous donnera des informations sur les bénéfices attendus de ce médicament dans votre situation mais aussi sur les incertitudes ou inconvénients (effets indésirables, contraintes de prise, etc.).

Vous êtes libre d’accepter ou de refuser la prescription de ce médicament.

En pratique, comment allez-vous recevoir ce médicament ?

Demandez des précisions à votre médecin ou reportez-vous à la notice du médicament dans sa boîte s’il y en a une.

L’utilisation de ce médicament est encadrée. Si vous prenez ce médicament chez vous, il est important :

* de respecter les conseils qui vous ont été donnés pour le prendre et le conserver (certains médicaments doivent être conservés au réfrigérateur, sont à prendre à distance ou pendant les repas, etc.) ;
* de demander des précisions sur le lieu où vous pourrez vous le procurer. Les médicaments en accès compassionnel ne sont généralement disponibles que dans des hôpitaux. Au besoin, demandez à l’équipe qui vous suit si votre médicament peut être disponible dans un hôpital près de chez vous.

Quelles sont les informations à connaître avant de prendre **Joenja**

**Ne prenez jamais Joenja :**

Si vous êtes allergique au leniolisib ou à l’un des autres composants contenus dans ce médicament.

**Avertissements et précautions**

Chez des patients recevant d’autres inhibiteurs de la PI3K-delta dans le cadre du traitement de certains cancers, des effets graves, parfois mortels, ont été observés: infections, réactions cutanées, problèmes respiratoires, diarrhée et problèmes de foie. Ces effets n’ont pas été signalés avec Joenja. Prévenez immédiatement votre médecin si vous tombez malade pendant que vous prenez Joenja.

**Autres médicaments et Joenja**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez l’un des médicaments suivants, car ils pourraient avoir un effet sur l’action de Joenja:

• alosétron – utilisé pour traiter le syndrome de l’intestin irritable chez les femmes

• antiacides (hydroxyde d’aluminium et de magnésium en suspension buvable) – contre les brûlures d’estomac ou l’indigestion dues à un excès d’acide dans l’estomac

• avasimibe – utilisé pour traiter l’accumulation de plaques de cholestérol dans les artères

• bosentan – utilisé pour traiter l’hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

• carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne – utilisés pour traiter les crises de convulsions (épilepsie)

• cobicistat, efavirenz, elvitégravir, étravirine, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir – utilisés pour traiter l’infection par le virus de l’immunodéficience humaine (VIH)

• danoprevir, dasabuvir, ombitasvir, paritaprévir – utilisés pour traiter l’hépatite C (VHC)

• duloxétine – utilisée pour traiter la dépression

• génistéine, une substance semblable à une hormonale censée imiter les œstrogènes – utilisée dans des affections associées au niveau d’œstrogènes dans le corps

• itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole – utilisés dans le traitement des infections fongiques

• mélatonine, rameltéon, tasimeltéon – contre les insomnies

• mitotane – traitement du cancer

• modafinil – pour le traitement de la somnolence excessive en journée (narcolepsie)

• nafcilline, rifabutine, rifampicine, télithromycine, troléandomycine – contre les infections bactériennes

• millepertuis (Hypericum perforatum) – une plante médicinale utilisée contre la dépression et les troubles du sommeil

• thioridazine – utilisée dans le traitement de la schizophrénie

• tizanidine – relaxant musculaire

Informez également votre médecin ou pharmacien si vous prenez l’un des médicaments suivants, dont les effets pourraient être modifiés par l’utilisation de Joenja:

• irinotécan – pour le traitement du cancer rectal ou du cancer du côlon

• létermovir – pour la prévention des infections par le cytomégalovirus (CMV)

• rosuvastatine, pitavastatine – pour la réduction du taux de cholestérol

Joenja avec des aliments et des boissons

Ne mangez pas de pamplemousse ou ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant que vous prenez Joenja. En effet, cela peut augmenter la quantité de Joenja dans votre corps.

**Grossesse, allaitement et fertilité**

• **Grossesse**

- Joenja n’est pas recommandé pendant la grossesse. Il n’existe aucune information concernant la sécurité de ce médicament chez les femmes enceintes.

- Joenja n’est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer qui n’utilisent pas de méthode de contraception hautement efficace pendant leur traitement. Poursuivre la contraception pendant au moins 1 semaine après la dernière prise de Joenja. Adressez-vous à votre médecin pour connaître les méthodes de contraception adaptées.

- Si vous pensez être enceinte après avoir commencé le traitement par Joenja, avertissez immédiatement votre médecin.

* **Allaitement**

N’allaitez pas pendant que vous prenez Joenja. Si vous allaitez ou prévoyez d’allaiter, parlez-en avec votre médecin avant de prendre ce médicament. En effet, on ne sait pas si Joenja passe dans le lait maternel et si cela pourrait nuire à votre enfant.

* **Fertilité**

Aucune donnée n’est disponible concernant les effets du léniolisib sur la fertilité humaine. Les études menées chez les animaux suggèrent que Joenja est susceptible d’affecter la fertilité masculine. Parlez-en avec votre médecin avant de prendre ce médicament.

**Joenja contient du lactose**

Si votre médecin vous a informé(e) que vous êtes intolérant(e) à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

**Joenja contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé pelliculé, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ».

**Comment prendre Joenja**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Joenja doit être pris deux fois par jour, à environ 12 heures d’intervalle.

En cas de vomissements dans l’heure qui suit la prise du comprimé, prenez immédiatement un autre comprimé. En cas de vomissements plus d’une heure après la prise du comprimé, ne reprenez pas de comprimé et prenez la dose suivante à l’heure prévue.

Ce médicament peut être pris avec ou sans nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers. Ils ne doivent pas être cassés, écrasés ou mâchés.

Les médicaments qui neutralisent ou lient les acides gastriques doivent être pris 2 heures avant ou 2 heures après Joenja.

**Quels sont les effets indésirables éventuels?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables peuvent se produire aux fréquences suivantes :

**Très fréquents** (peuvent toucher plus d’une personne sur 10)

* maux de tête
* vomissement
* perte de cheveux
* prise de poids

**Fréquents** (peuvent toucher jusqu’à une personne sur 10)

* indigestion
* inflammation de la peau avec éruption cutanée
* fatigue

**Fréquence inconnue** (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)

* réaction allergique (hypersensibilité), notamment : démangeaisons, rougeurs cutanées, urticaire, éruptions cutanées, difficultés à respirer ou à déglutir

**Diminution du nombre de globules blancs**

Joenja peut entraîner une neutropénie, c’est-à-dire une diminution du nombre d’un type de globules blancs appelés neutrophiles.

**Ce que contient Joenja**

* La substance active est le léniolisib. Chaque comprimé pelliculé contient 10, 30, 40, 50 ou 70 mg de léniolisib sous forme de phosphate de léniolisib.
* Les autres composants sont : lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460(i)), hydroxypropyl méthylcellulose (E464), glycolate d’amidon sodique (type A), stéarate de magnésium (E572), dioxyde de silicium colloïdal (E551), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), talc (E553b), polyéthylène glycol (E1521). Voir rubrique 2, «Joenja contient du lactose et du sodium».

**Comment se présente Joenja**

Comprimé pelliculé jaune, de forme ovale, biconvexe, à bords biseautés, portant l’inscription « 10 » gravée sur une face et « LNB » sur l’autre face, et mesurant environ 6 mm de long, 6 mm de large et 2.8 mm d’épaisseur.

Comprimé pelliculé jaune, de forme ovale, biconvexe, à bords biseautés, portant l’inscription « 30 » gravée sur une face et « LNB » sur l’autre face, et mesurant environ 9 mm de long, 9 mm de large et 3,7 mm d’épaisseur.

Comprimé pelliculé jaune, de forme ovale, biconvexe, à bords biseautés, portant l’inscription « 40 » gravée sur une face et « LNB » sur l’autre face, et mesurant environ 9.5 mm de long, 9.5 mm de large et 4.3 mm d’épaisseur.

Comprimé pelliculé jaune, de forme ovale, biconvexe, à bords biseautés, portant l’inscription « 50 » gravée sur une face et « LNB » sur l’autre face, et mesurant environ 10.3 mm de long, 10.3 mm de large et 4.6 mm d’épaisseur.

Comprimé pelliculé jaune, de forme ovale, biconvexe, à bords biseautés, portant l’inscription « 70 » gravée sur une face et « LNB » sur l’autre face, et mesurant environ 16 mm de long, 6,3 mm de large et 6,0 mm d’épaisseur.

Chaque conditionnement contient 1 boite de 60 comprimés.

**Conditions de conservation :**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

À quoi cela vous engage-t-il ? Quelles seront vos contraintes ?

Comme il existe peu de recul sur l’utilisation du médicament qui vous est proposé, son utilisation est sous surveillance et décrite en détail dans le protocole d’utilisation thérapeutique et suivi des patients (PUT-SP) disponible sur le site internet de l’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Votre retour sur ce traitement est essentiel. C’est pourquoi votre avis sur ce médicament et les effets qu’il a sur vous sera recueilli de deux façons : à chaque consultation avec votre médecin et à tout moment entre les visites en cas d’effets indésirables.

**À chaque consultation**

* Votre médecin va vous poser des questions sur la façon dont vous vous sentez avec ce traitement et rassembler des données à caractère personnel sur votre santé. Pour plus de détails sur les données à caractère personnel recueillies et vos droits, vous pouvez lire le document intitulé « Accès compassionnel d’un médicament - Traitement des données à caractère personnel » (voir en fin de document la rubrique « Pour en savoir plus »).

**Chez vous, entre les consultations**

Si vous ne vous sentez pas comme d’habitude ou en cas de symptôme nouveau ou inhabituel : parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Vous pouvez, en complément, déclarer les effets indésirables, en précisant qu’il s’agit d’un médicament en autorisation d’accès compassionnel, directement via le portail de signalement - site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

Il est important que vous déclariez les effets indésirables du médicament, c’est-à-dire les conséquences inattendues ou désagréables du traitement que vous pourriez ressentir (douleurs, nausées, diarrhées, etc.).

Combien de temps dure une autorisation d’accès compassionnel ?

L’AAC est temporaire, dans l’attente que le médicament puisse le cas échéant disposer d’une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et être commercialisé. La durée de validité est précisée sur l’autorisation délivrée par l’ANSM et ne peut dépasser un an. Elle peut être renouvelée sur demande du prescripteur qui jugera de la nécessité de prolonger le traitement.

Elle peut être suspendue ou retirée par l’ANSM dans des cas très particuliers, en fonction des nouvelles données, si les conditions d’octroi ne sont plus respectées ou autre motif de santé publique.

Traitement de vos données à caractère personnel

Le traitement par un médicament prescrit dans le cadre d’une AAC implique le recueil de données à caractère personnel concernant votre santé.

Vous trouverez des informations complémentaires relatives à vos droits dans la rubrique suivante : [« Accès compassionnel d’un médicament – Traitement des données à caractère personnel ».](#Note_traitement_données)

Pour en savoir plus

* Notice du médicament que vous allez prendre (renvoi vers site de l’ANSM, lien à venir), (à supprimer si pas de notice)
* Protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) de votre médicament, (lien vers le référentiel des accès dérogatoires)
* Informations générales sur les autorisations d’accès compassionnel des médicaments (https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionel-de-sante/demande-dautorisation-dacces-compassionnel)

Des associations de patients impliquées dans votre maladie peuvent vous apporter aide et soutien. Renseignez-vous auprès de l’équipe médicale qui vous suit.

IRIS

Immuno-déficience-primitive  
Recherche  
Information  
Soutien

121 route de Saintes, 16000 Angoulême

[info@associationiris.org](mailto:info@associationiris.org)

|  |
| --- |
| Note d’information à destination des patients sur le traitement des données à caractère personnel |

Un médicament dispensé dans le cadre d’une autorisation d’accès compassionnel (AAC) vous a été prescrit. Ceci implique un traitement de données à caractère personnel sur votre santé, c’est à dire des informations qui portent sur vous, votre santé, vos habitudes de vie.

Ce document vous informe sur les données à caractère personnel qui sont recueillies et leur traitement, c’est-à-dire l’utilisation qui en sera faite. Le responsable du traitement des données est Pharming Technologies B.V. Il s’agit du laboratoire exploitant le médicament en accès compassionnel.

À quoi vont servir vos données ?

Pour pouvoir relever d’une AAC un médicament doit remplir plusieurs critères : présenter plus de bénéfices que de risques et le traitement ne peut attendre que le médicament soit autorisé au titre de l’AMM. Vos données à caractère personnel et en particulier les informations sur votre réponse au traitement, permettront d’évaluer en continu si ces critères sont toujours remplis.

## Vos données à caractère personnel pourront-elles être réutilisées par la suite ?

Vos données à caractère personnel, pseudo-anonymisées, pourront également être utilisées ensuite pour faire de la recherche, étude ou de l’évaluation dans le domaine de la santé.

Cette recherche se fera dans les conditions autorisées par le Règlement européen général sur la protection des données (RGPD) et la loi du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « informatique et liberté » et après accomplissement des formalités nécessaire auprès de la CNIL. Dans ce cadre, elles pourront être utilisées de manière complémentaire avec d’autres données vous concernant. Cela signifie que vos données à caractère personnel collectées au titre de l’accès compassionnel pourront être croisées avec des données du système national des données de santé (SNDS), qui réunit plusieurs bases de données de santé (telles que les données de l’Assurance maladie et des hôpitaux).

Vous pouvez vous opposer à cette réutilisation à des fins de recherche auprès du médecin qui vous a prescrit ce médicament.

Les informations relatives à une nouvelle recherche à partir de vos données seront disponibles sur le site du *Health Data Hub* qui publie un résumé du protocole de recherche pour tous les projets qui lui sont soumis : <https://www.health-data-hub.fr/projets> et à l’adresse suivante : À compléter si votre laboratoire dispose d’un portail de transparence

Sur quelle loi se fonde le traitement des données ?

Ce traitement de données est fondé sur une obligation légale à la charge de l’industriel, responsable du traitement, (article 6.1.c du [RGPD](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=FR)) telle que prévue aux articles [L. 5121-12-1 et suivants du Code de la santé publique](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041721215/) relatifs au dispositif d’accès compassionnel.

La collecte de données de santé est justifiée par un intérêt public dans le domaine de la santé (article 9.2.i) du RGPD.

Quelles sont les données collectées ?

Votre médecin et le pharmacien qui vous a donné le médicament seront amenés à collecter les données à caractère personnel suivantes autant que de besoin aux fins de transmission au laboratoire pharmaceutique :

* votre identification : numéro, les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, sexe, poids, taille, âge ou année et mois de naissance ou date de naissance complète si nécessaire dans un contexte pédiatrique ;
* les informations relatives à votre état de santé : notamment l’histoire de votre maladie, vos antécédents personnels ou familiaux, vos autres maladies ou traitements ;
* les informations relatives aux conditions d’utilisation du médicament impliquant notamment : l’identification des professionnels de santé vous prenant en charge (médecins prescripteurs et pharmaciens dispensateurs, etc.), vos autres traitements, les informations relatives aux modalités de prescription et d’utilisation du médicament ;
* l’efficacité du médicament ;
* la nature et la fréquence des effets indésirables du médicament (ce sont les conséquences désagréables du traitement que vous pourriez ressentir : douleur, nausées, diarrhées, etc.) ;
* les motifs des éventuels arrêts de traitement.

À conserver uniquement lorsqu’elles sont strictement nécessaires au regard du produit prescrit et de la pathologie en cause.

Sont également collectées :

* l’origine ethnique ;
* les données génétiques ;
* la vie sexuelle ;
* la consommation de tabac, d’alcool et de drogues.

Qui est destinataire des données ?

Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux personnels habilités de WEP Clinical et ses éventuels sous-traitants (société de recherche sous contrat) sous une forme pseudo-anonymisées. Vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre âge.

Vos données pourront également être transmises au personnel habilité des autres sociétés du groupe WEP Clinicall auquel appartient WEP Groupl..

Ces informations seront traitées uniquement pour les finalités décrites ci-dessus. Un rapport de ces informations appelé rapport de synthèse ainsi qu’un résumé de ce rapport sont transmis par le laboratoire Pharming Technologies B.V à l’ANSM ainsi qu’au centre régional de pharmacovigilance désigné en charge du suivi du médicament le cas échéant.

Le résumé de ces rapports est également susceptible d’être adressé aux médecins qui ont prescrit le médicament, aux pharmaciens qui l'ont délivré ainsi qu’aux centres antipoison.

Cette synthèse, ce rapport et ce résumé ne comprendront aucune information permettant de vous identifier.

Transferts hors Union européenne

À compléter par les laboratoires qui transfèrent des données à caractère personnel hors Union européenne.

Vos données pourront faire l’objet d’un transfert vers des organismes établis en dehors de l’Union européenne lorsque le transfert est strictement nécessaire à la mise en œuvre du traitement de vos données.

À cette fin, le laboratoire met en place les garanties nécessaires pour assurer la protection de vos droits en matière de protection des données à caractère personnel, quel que soit le pays où vos données à caractère personnel sont transférées.

Mesures pour la protection des données : Tous les utilisateurs qui auront accès aux données devront se connecter à un portail sécurisé qui permet de revoir et analyser les données. Les extractions de données anonymisées seront partagées avec Pharming Technologies B.V. via un transfert sécurisé et crypté qui requiert un code de vérification

Vous avez le droit de demander une copie de ces garanties au laboratoire pharmaceutique Pharming Technologies B.V. via WEP CLINICAL. WEP CLINICAL ne transférera pas les données personnelles en dehors de l’EEE ou du Royaume-Uni vers un pays qui n’est pas reconnu par la Commission européenne comme ayant un niveau de protection adéquat au sens des lois applicables en matière de protection des données (un « pays tiers ») sans l’autorisation écrite préalable de Pharming Technologies B.V..

Combien de temps sont conservées vos données ?

Vos données à caractère personnel sont conservées pendant une durée de *2 ans* pour une utilisation active. Les données seront ensuite archivées durant *6 ans*. À l’issue de ces délais, vos données seront supprimées ou anonymisées.

Les données seront-elles publiées ?

L’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé publie sur son site internet un résumé du rapport de synthèse des informations recueillies pour l’évaluation du médicament.

Des synthèses des résultats pourront par ailleurs être publiées dans des revues scientifiques.

Aucun de ces documents publiés ne permettra de vous identifier.

Quels sont vos droits et vos recours possibles ?

Le médecin qui vous a prescrit le médicament est votre premier interlocuteur pour faire valoir vos droits sur vos données à caractère personnel.

Vous pouvez demander à ce médecin :

* + - à consulter vos données à caractère personnel;
    - à les modifier ;
    - à limiter le traitement de certaines données.

Si vous acceptez d’être traité par un médicament dispensé dans le cadre d’AAC, vous ne pouvez pas vous opposer à la transmission des données listées ci-dessus ou demander leur suppression. Le droit à l’effacement et le droit à la portabilité ne sont également pas applicables à ce traitement.

Vous pouvez cependant vous opposer à la réutilisation de vos données pour de la recherche.

Vous pouvez contacter directement votre médecin pour exercer ces droits.

Vous pouvez, par ailleurs, contacter le délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire à l’adresse suivante dataprivacy@WEPClinical.com pour exercer ces droits, ce qui implique la transmission de votre identité au laboratoire.

Vous pouvez également faire une réclamation à la Commission nationale de l’informatique et des libertés (CNIL) notamment sur son site internet www.cnil.fr.

**Note d’information prescripteur**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Joenja 10 mg comprimés pelliculés

Joenja 30 mg comprimés pelliculés

Joenja 40 mg comprimés pelliculés

Joenja 50 mg comprimés pelliculés

Joenja 70 mg comprimés pelliculés

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient 10, 30, 40, 50 ou 70 mg de léniolisib sous forme de phosphate de léniolisib.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé de 10 mg contient 34.45 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé de 30 mg contient 103.36 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé de 40 mg contient 137.81 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé de 50 mg contient 172.26 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé de 70 mg contient 241,16 mg de lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé jaune, de forme ovale, biconvexe, à bords biseautés, portant l’inscription « 10 » gravée sur une face et « LNB » sur l’autre face, et mesurant environ 6 mm de long, 6 mm de large et 2.7 mm d’épaisseur.

Comprimé pelliculé jaune, de forme ovale, biconvexe, à bords biseautés, portant l’inscription « 30 » gravée sur une face et « LNB » sur l’autre face, et mesurant environ 9 mm de long, 9 mm de large et 3,6 mm d’épaisseur.

Comprimé pelliculé jaune, de forme ovale, biconvexe, à bords biseautés, portant l’inscription « 40 » gravée sur une face et « LNB » sur l’autre face, et mesurant environ 9.5 mm de long, 9.5 mm de large et 4.3 mm d’épaisseur.

Comprimé pelliculé jaune, de forme ovale, biconvexe, à bords biseautés, portant l’inscription « 50 » gravée sur une face et « LNB » sur l’autre face, et mesurant environ 10.3 mm de long, 10.3 mm de large et 4.6 mm d’épaisseur.

Comprimé pelliculé jaune, de forme ovale, biconvexe, à bords biseautés, portant l’inscription « 70 » gravée sur une face et « LNB » sur l’autre face, et mesurant environ 16 mm de long, 6,3 mm de large et 6,0 mm d’épaisseur.

**4. INFORMATIONS CLINIQUES**

**4.1 Critères d’octroi**

Traitement du syndrome de la phosphoinositide 3-kinase delta activée (APDS) chez les patients âgés de 4 ans et plus.

**4.2 Posologie et mode d’administration**

Le traitement doit être instauré par un médecin qui a de l’expérience dans la prise en charge des déficits immunitaires primaires.

*Test avant le traitement par Joenja*

Vérifier l’absence de grossesse chez les femmes en âge de procréer avant de commencer le traitement par Joenja (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Posologie

La dose recommandée varie entre 20 et 70 mg deux fois par jour à environ 12 heures d’intervalle, soit un total de 40 à 140 mg par jour.

La dose à prescrire dépend du poids du patient selon les intervalles suivants :

• De 13 à < 19 kg : 20 mg de léniolisib, deux fois par jour

• De 19 à < 27 kg : 30 mg de léniolisib, deux fois par jour

• De 27 à < 38 kg : 40 mg de léniolisib, deux fois par jour

• De 38 à < 45 kg : 50 mg de léniolisib, deux fois par jour

• ≥ 45 kg : 70 mg de léniolisib, deux fois par jour

Le traitement doit être poursuivi tant qu’un bénéfice est observé ou jusqu’à l’apparition d’une toxicité inacceptable.

*Omission de prise*

Si plus de 6 heures se sont écoulées depuis l’horaire habituel de la prise, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais poursuivre le traitement à l’heure prévue pour la prise suivante.

En cas de vomissements dans l’heure qui suit la prise de léniolisib, prendre un autre comprimé de léniolisib aussi rapidement que possible. En cas de vomissements plus d’une heure après la prise, ne pas prendre de dose supplémentaire.

Populations particulières

*Population pédiatrique*

La sécurité et l’efficacité du léniolisib chez les enfants âgés de moins de 12 ans sont en cours d’évaluation en essais cliniques.

*Personnes âgées*

La sécurité et l’efficacité du léniolisib chez les patients âgés de plus de 65 ans n’ont pas été établies. Aucune donnée n’est disponible. Aucune modification de la posologie n’est recommandée chez les patients âgés.

*Insuffisance rénale*

Le léniolisib n’a pas étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine (ClCr) de 15 à 89 ml/min). Aucune modification de la posologie n’est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale.

*Insuffisance hépatique*

Le léniolisib n’a pas étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L’utilisation du léniolisib chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (Child-Pugh Classe B ou C) n’est pas recommandée.

Mode d’administration

Voie orale.

Joenja peut être pris pendant ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers. Les comprimés ne doivent pas être cassés, écrasés ou mâchés.

*Agents réduisant l’acidité gastrique*

Chez les patients qui prennent des antiacides de manière chronique, l’antiacide doit être pris 2 heures avant ou 2 heures après l’administration de léniolisib (voir rubrique 4.5).

**4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

**4.4 Mises en garde spéciales et précautions d’emploi**

Effets indésirables à médiation immunitaire

Des effets indésirables à médiation immunitaire graves, voire mortels, ont été signalés, notamment infections graves, réactions cutanées sévères, pneumonie, diarrhée ou colite sévère et hépatotoxicité chez les patients recevant d’autres inhibiteurs de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) delta pour le traitement de cancers hématologiques ou de tumeurs solides,. Ces effets indésirables graves n’ont pas été observés lors de l’utilisation de Joenja chez des patients atteints d’APDS. Joenja n’est pas approuvé pour le traitement de cancers hématologiques ou de tumeurs solides.

Association avec des inhibiteurs du CYP3A4

Le traitement concomitant par un inhibiteur puissant du CYP3A4 augmente l’exposition au léniolisib. L’administration concomitante d’inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 doit être évitée. Si l’administration d’inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 est nécessaire, il est recommandé d’interrompre Joenja 2 jours avant l’administration de l’inhibiteur du CYP3A4. Joenja peut être repris 7 jours après l’arrêt de l’inhibiteur du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Association avec des inducteurs du CYP3A4

L’utilisation concomitante peut entraîner une réduction de l’exposition au léniolisib et donc une réduction de l’efficacité du léniolisib. Par conséquent, l’utilisation concomitante du léniolisib avec des inducteurs modérés et puissants du CYP3A4 doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Association avec des substrats des transporteurs BCRP, OATP1B1 et OATP1B3

En cas d’administration concomitante, le léniolisib a multiplié par 2 l’exposition systémique à la rosuvastatine. L’utilisation concomitante du léniolisib avec des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Substrats de l’UDP-glucuronosyltransférase (UGT) 1A1

*In vitro*, le léniolisib est un inhibiteur de l’UGT1A1. Bien qu’aucune interaction cliniquement significative ne soit attendue, l’administration concomitante de léniolisib et d’un substrat de l’UGT1A1 doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Agents réduisant l’acidité gastrique

Chez les patients qui prennent des antiacides de manière chronique, l’antiacide doit être pris 2 heures avant ou 2 heures après l’administration de Joenja (voir rubrique 4.5).

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception hautement efficace lors de la prise de Joenja et pendant 1 semaine après la dernière dose (voir rubrique 4.6).

Excipients à effet notoire

*Teneur en lactose*

Ce médicament contient du lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

*Teneur en sodium*

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu’il est essentiellement «sans sodium».

**4.5 Interactions avec d’autres médicaments et autres formes d’interaction**

Médicaments affectant la pharmacocinétique du léniolisib

*Inhibiteurs du CYP3A4*

Le léniolisib est principalement éliminé par métabolisme oxydatif (principalement hydroxylation et désalkylation) par les isoenzymes du cytochrome P450 (principalement CYP3A4, à 95,4 %). Dans une étude menée chez des adultes en bonne santé, l’administration concomitante de léniolisib et d’itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné un doublement de l’exposition au léniolisib. L’utilisation concomitante de léniolisib et d’inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple cobicistat, danoprévir, dasabuvir, elvitégravir, jus de pamplemousse, indinavir, itraconazole, kétoconazole, lopinavir, ombitasvir, paritaprévir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, télithromycine, tipranavir, troléandomycine, voriconazole) doit être évitée. Aucune étude d’interaction n’a été réalisée avec le léniolisib et des inhibiteurs modérés du CYP. On ne sait pas si leur administration concomitante entraîne une augmentation de l’exposition au léniolisib. L’éventuelle augmentation de l’exposition devrait être inférieure à celle observée lors de l’administration concomitante d’inhibiteurs puissants (voir rubriques 4.4 et 5.2).

*Inducteurs du CYP3A4*

Aucune étude d’interaction n’a été réalisée avec le léniolisib et des inducteurs modérés à puissants du CYP3A4. Leur utilisation concomitante pourrait entraîner une réduction de l’exposition au léniolisib et restreindre ainsi son efficacité. Par conséquent, l’utilisation concomitante de léniolisib et d’inducteurs puissants et modérés du CYP3A4 (par exemple avasimibe, carbamazépine, mitotane, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifampicine, millepertuis, bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil, nafcilline) doit être évitée (voir rubrique 4.4).

*Agents réduisant l’acidité gastrique*

Le léniolisib manifeste une solubilité dépendante du pH, sa solubilité étant plus faible lorsque le pH est élevé. Les antiacides d’action locale (par exemple les antiacides à base de magnésium, d’aluminium et de calcium, le bicarbonate de sodium) devraient être pris 2 heures avant ou 2 heures après l’administration du léniolisib (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Influence du léniolisib sur l’exposition à d’autres médicaments

*Substrats des transporteurs BCRP (Breast Cancer Resistance Protein), OATP1B1 et OATP1B3*

En cas d’administration concomitante, le léniolisib a multiplié par 2 l’exposition à la rosuvastatine. Éviter l’utilisation concomitante du léniolisib avec des médicaments qui sont des substrats de l’OATP1B1, de l’OATP1B3 et de la BCRP (par exemple, la rosuvastatine, la pitavastatine, le létermovir)

*Substrats de l’UDP-glucuronosyltransférase (UGT) 1A1*

In vitro, le léniolisib est un inhibiteur de l’UGT1A1. Bien qu’aucune interaction cliniquement significative ne soit attendue, l’administration concomitante de léniolisib et d’un substrat de l’UGT1A1 (par exemple, irinotécan) doit être évitée.

*Contraceptifs hormonaux*

L’administration concomitante de léniolisib avec un contraceptif oral en dose unique contenant de l’éthinylestradiol et du lévonorgestrel entraîne une augmentation de l’exposition à l’éthynylestradiol d’environ 30 %, sans effet sur l’exposition au lévonorgestrel. Il est peu probable que l’augmentation de l’exposition à l’éthynylestradiol réduise l’efficacité d’un contraceptif oral combiné contenant de l’éthynylestradiol et du lévonorgestrel.

Population pédiatrique

Les études d’interaction n’ont été réalisées que chez l’adulte.

**4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

Femmes en âge de procréer/contraception chez les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces lors du traitement par Joenja et pendant 1 semaine après la dernière dose. D’après les résultats d’études animales, le léniolisib peut être nocif pour le fœtus. Procéder à un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer avant d’instaurer le traitement par Joenja.

Grossesse

Aucune donnée n’est disponible concernant l’utilisation du léniolisib chez la femme enceinte. Dans les études chez l’animal, une reprotoxicité a été observée (voir rubrique 5.3). L’utilisation de Joenja n’est pas recommandée pendant la grossesse ainsi que chez les femmes en âge de procréer qui n’utilisent pas de méthode de contraception hautement efficace.

Allaitement

On ne sait pas si le léniolisib et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques et toxicologiques issues des études chez l’animal montrent que le léniolisib est excrété dans le lait (voir rubrique 5.3). Il est impossible d’exclure un risque pour les nouveau-nés et nourrissons allaités. L’allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Joenja.

Fertilité

Aucune donnée n’est disponible concernant les effets du léniolisib sur la fertilité humaine. Dans les études chez l’animal, des effets sur les organes génitaux des mâles ont été observés (voir rubrique 5.3).

**4.7 Effets sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Le léniolisib n’a aucun effet ou un effet négligeable sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

**4.8 Effets indésirables**

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés lors du traitement par léniolisib sont les céphalées (29 %), les vomissements (16 %) et la prise de poids (13 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

La sécurité du léniolisib a été évaluée chez 38 patients adolescents et adultes atteints d’APDS qui ont participé à la partie contrôlée contre placebo de l’étude 2201 ainsi qu’à une étude de sécurité en ouvert. Trente-sept de ces 38 patients ont pris du léniolisib 70 mg deux fois par jour pendant au moins 60 semaines, et 81 % ont été exposés au médicament pendant 96 semaines ou plus. La durée médiane du traitement par léniolisib était d’environ 3 ans ; 5 patients ont été exposés au léniolisib pendant plus de 5 ans.

Les effets indésirables sont répertoriés dans le tableau 1, par classe de systèmes d’organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1 Effets indésirables**

| **Classe de systèmes d’organes** | **Effet indésirable** | **Fréquence** |
| --- | --- | --- |
| Affections du système nerveux | Céphalée | Très fréquent |
| Affections gastro-intestinales | Vomissement | Très fréquent |
| Dyspepsie | Fréquent |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Alopécie | Très fréquent |
| Dermatite atopique\*  Éruption cutanée | Fréquent |
| Troubles généraux et anomalies au site d’administration | Fatigue | Fréquent |
| Investigations | Poids augmenté  Neutrophiles diminués | Très fréquent |

\*Dermatite atopique: notamment dermatite atopique et eczéma

Description des effets indésirables sélectionnés

*Neutrophiles diminués*

Sept (33 %) des patients traités par léniolisib ont temporairement présenté une numération absolue des neutrophiles (NAN) comprise entre 500 et 1 500 cellules/µl. Aucun patient n’a présenté de NAN < 500 cellules/µl et aucune infection associée à la neutropénie n’a été signalée. Le jour 2, un patient a présenté une diminution de la numération des neutrophiles de grade 3, considérée par l’investigateur comme liée au léniolisib. Aucune intervention n’a été requise, le léniolisib n’a pas été interrompu et l’effet s’est résolu, comme confirmé par les analyses de sang du jour 46 réalisées chez ce patient.

Population pédiatrique

Treize patients âgés de 12 à 17 ans ont été traités avec du léniolisib dans le cadre d’essais cliniques. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez les adultes.

Expérience post-commercialisation

*Hypersensibilité (anaphylaxie)*

Cet effet indésirable a été identifié lors de l’utilisation post-commercialisation de Joenja. La fréquence est inconnue. Comme ces réactions sont rapportées volontairement par une population de taille incertaine, il n’est pas toujours possible d’estimer de manière fiable leur fréquence ou d’établir une relation de cause à effet avec l’exposition au médicament.

**4.9 Surdosage**

En cas de surdosage, le patient doit faire l’objet d’une surveillance afin de détecter tout signe de toxicité (voir rubrique 4.8). Le traitement d’un surdosage de léniolisib consiste en des mesures générales de soutien comprenant la surveillance des signes vitaux et l’observation de l’état clinique du patient.

**5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: immunostimulants, autres immunostimulants, Code ATC: L03AX22

Mécanisme d’action et effets pharmacodynamiques

Le léniolisib est un inhibiteur sélectif de la phosphoinositide 3-kinase delta (PI3Kδ). Il agit en bloquant le site de liaison actif de la PI3Kδ. Les variants gain de fonction dans le gène codant la sous-unité catalytique p110δ (à l’origine de l’APDS1) ou les variants perte de fonction dans la sous-unité régulatrice p85α (à l’origine de l’APDS2) sont à l’origine d’une hyperactivation de la signalisation PI3Kδ, qui entraîne une production accrue de phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate et de protéine kinase B phosphorylée (pAkt) en aval. En inhibant la PI3Kδ et, ainsi, en réduisant la production de PIP3, l’hyperactivité de la voie Akt/mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères) en aval se trouve réduite. Ainsi, les déficits et dérèglements dans les populations de lymphocytes B et T qui en résultent se normalisent, ce qui modifie la progression de la maladie.

Efficacité et sécurité cliniques

L’efficacité du léniolisib a été évaluée dans le cadre d’uneétude de phase 2/3 (2201), une étude randomisée d’une durée de 12 semaines, en aveugle et contrôlée contre placebo, menée chez 31 patients présentant un variant pathogène de *PIK3CD* ou de *PIK3R1* associée à l’APDS. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir le léniolisib 70 mg ou le placebo deux fois par jour. Les données démographiques des patients à l’inclusion sont présentées dans le tableau 2.

| **Tableau 2 Données démographiques et caractéristiques de la maladie à l’inclusion (étude 2201)** | | |
| --- | --- | --- |
| **Données démographiques et caractéristiques de la maladie** | **Léniolisib 70 mg**  **(N = 21)** | **Placebo**  **(N = 10)** |
| **Données démographiques** | | |
| **Âge1 moyen (en années ; SD)** | 22,2 (10,00) | 26,7 (13,43) |
| **Catégories d’âge**  < 18, n (%)  (min, max)  ≥ 18, n (%)  (min, max) | 8 (38)  (12, 17)  13 (62)  (18, 54) | 4 (40)  (15, 17)  6 (60)  (18, 48) |
| **Sexe, n (%)**  Hommes  Femmes | 11 (52)  10 (48) | 4 (40)  6 (60) |
| **Ethnie, n (%)**  Asiatiques  Noirs  Blancs  Autres | 1 (5)  1 (5)  18 (86)  1 (5) | 1 (10)  1 (10)  7 (70)  1 (10) |
| **Origine, n (%)**  Hispanique ou latino  Non hispanique ou latino  Non indiquée | 0  14 (67)  7 (33) | 1 (10)  7 (70)  2 (20) |
| **Caractéristiques de la maladie** | | |
| **APDS 1 (variant *PIK3CD*), n (%)** | 16 (76) | 9 (90) |
| **APDS 2 (variant *PIK3R1*), n (%)** | 5 (24) | 1 (10) |
| **Glucocorticoïdes concomitants, n (%)** | 12 (57) | 6 (60) |
| **Immunoglobuline G (IgG) concomitante, n (%)** | 14 (67) | 7 (70) |
| **Administration antérieure de rapamycine/sirolimus, n (%)** | 4 (19) | 3 (30) |
| SD – écart-type  1Âge des patients entre le jour -4 de l’étude et la première administration | | |

Les patients présentaient une lymphoprolifération ganglionnaire ou extra-ganglionnaire, mesurée pour des lésions ganglionnaires de référence sélectionnées selon les critères de Cheson à la TDM ou à l’IRM, ainsi que des résultats et manifestations cliniques compatibles avec l’APDS (par exemple, antécédents d’infections récurrentes touchant les oreilles, les sinus et les poumons, dysfonctions organiques). L’utilisation d’inhibiteurs de la voie mTOR et d’inhibiteurs de la PI3Kδ (sélectifs ou non) était interdite pendant les 6 semaines avant l’inclusion (jour -1 et visite précédant la première administration de médicament expérimental) et tout au long de l’étude. En outre, les patients traités par des agents de déplétion des lymphocytes B (par exemple, rituximab), concomitamment ou dans les 6 mois précédant l’inclusion, ont été exclus de l’étude, sauf si la numération sanguine absolue des lymphocytes B était normale. Les agents de déplétion des lymphocytes B étaient interdits tout au long de l’étude.

Les principaux critères d’évaluation de l’efficacité étaient une amélioration de la lymphoprolifération, déterminée en fonction de la variation par rapport à l’inclusion de la lymphadénopathie, mesurée par la somme des produits des diamètres (SPD) des lésions de référence transformée en log10, ainsi que par la normalisation du phénotype immunitaire mesuré par le pourcentage de lymphocytes B naïfs dans l’ensemble des lymphocytes B. Les résultats des principaux critères d’évaluation sont présentés dans le tableau 3.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tableau 3 Analyse principale de la variation entre l’inclusion et la semaine 12 (jour 85), ensemble PD** | | |
|  | **Léniolisib**  **(N = 21)** | **Placebo**  **(N = 10)** |
| **SPD des lésions de référence transformée en log10 (à l’exclusion des patients qui ne présentaient aucune lésion à l’inclusion)a** | | |
| nb | 18 | 8 |
| Moyenne à l’inclusion (SD) | 3,03 (0,42) | 3,05 (0,39) |
| Variation par rapport à l’inclusion, MME (ET) | - 0,27 (0,04) | - 0,06 (0,06) |
| Différence par rapport au placebo (IC à 95 %) |  | - 0,24 (- 0,37; - 0,11) |
| valeur *p* |  | 0,00012 |
| **Pourcentage de lymphocytes B naïfs sur l’ensemble des lymphocytes B (patients présentant < 48 % de lymphocytes B naïfs à l’inclusion)c** | | |
| nd | 8 | 5 |
| Moyenne à l’inclusione (SD) | 27,16 (13,16) | 30,51 (7,97) |
| Variation par rapport à l’inclusion, MME (ET) | 37,39 (5,34) | -5.37 (3,95) |
| Différence par rapport au placebo (IC à 95 %) |  | 40.13 (28,51; 51,75) |
| valeur *p* |  | <0,0001 |
| IC = intervalle de confiance; SD = écart-type; ET = erreur-type; SPD = somme des produits des diamètres; MME = moyenne des moindres carrés  Remarque: la variation de la MME par rapport à l’inclusion, la différence de variation de la MME par rapport à l’inclusion entre le léniolisib et le placebo ainsi que la valeur *p* correspondante ont été obtenues sur la base d’un modèle d’analyse de la covariance avec traitement, recours aux glucocorticoïdes et traitement substitutif par immunoglobulines à l’inclusion, les mesures à l’inclusion faisant office de covariables.  a La variation de la taille des lésions de référence a été mesurée à l’aide de la somme des produits des diamètres (SPD) transformée en log10 pour les plus gros ganglions lymphatiques (6 maximum) identifiés selon les critères de Cheson à l’IRM ou la TDM.  bDeux patients dans chaque groupe de traitement ont été exclus de l’analyse en raison de déviations au protocole, de même qu’un patient sous léniolisib chez qui une résolution complète de la lésion de référence identifiée à l’inclusion a été observée.  c Seuls les patients présentant un pourcentage réduit de lymphocytes B naïfs à l’inclusion (défini comme inférieur à 48 %, ce qui correspond à la valeur la plus faible relevée dans la littérature pour l’ensemble des groupes d’âge) ont été inclus dans l’analyse PD.  d Deux patients de chaque groupe de traitement ont été exclus de l’analyse en raison de déviations au protocole, de même que 5 patients sous léniolisib et 3 patients sous placebo présentant une proportion de lymphocytes B naïfs supérieure ou égale à 48 % à l’inclusion, 5 patients sous léniolisib pour qui la mesure du jour 85 est manquante et 1 patient sous léniolisib pour qui la mesure à l’inclusion est manquante.  e Les valeurs à l’inclusion sont définies comme la moyenne arithmétique des valeurs mesurées à l’inclusion et au jour 1 lorsque les deux sont disponibles; en l’absence de l’une des valeurs, la valeur existante était utilisée. | | |

.

**5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les propriétés pharmacocinétiques du léniolisib ont été évaluées chez des sujets en bonne santé et chez des patients adultes et adolescents atteints d’APDS. Les concentrations médicamenteuses à l’état d’équilibre devraient être atteintes après environ 2 à 3 jours de traitement par léniolisib. Les propriétés pharmacocinétiques du léniolisib sont similaires pour les participants en bonne santé et ceux atteints d’APDS.

Absorption

Dans une étude contrôlée contre placebo de doses croissantes uniques et multiples menée chez des participants en bonne santé, le léniolisib était rapidement absorbé à jeun, le délai médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale (tmax) étant d’environ 1 heure après la prise. Le délai Tmax semblait indépendant de la dose et ne changeait pas après l’administration de doses orales multiples.

*Effets de l’alimentation*

La prise d’une dose unique de 70 mg de léniolisib en même temps qu’un repas riche en lipides a retardé la vitesse d’absorption (Tmax) d’environ 3 heures (0,64 h à jeun contre 3,51 h après le repas) et a entraîné une diminution de la Cmax de 41 % en moyenne, mais pas l’ampleur de l’absorption (ASC). L’impact de l’alimentation sur l’absorption du léniolisib ne devrait pas être pertinent sur le plan clinique (voir rubrique 4.2).

Distribution

La diminution systémique de la concentration plasmatique du léniolisib dans le temps est bi-exponentielle, indiquant une distribution retardée vers les tissus périphériques. La t1/2 apparente d’élimination terminale est d’environ 10 heures (estimation pour l’élimination du médicament à partir de l’état d’équilibre). Après administration par voie orale, le volume de distribution médian pendant la phase terminale allait de 33 l à 57 l, ce qui indique que le léniolisib présente un volume de distribution modéré à faible. Chez l’humain, le rapport sang/plasma in vitro est de 0,643.

Biotransformation

Le léniolisib est métabolisé à 60 % par le foie, la principale enzyme impliquée dans le métabolisme oxydatif principal du léniolisib étant le CYP3A4 (95,4 %), avec une contribution mineure d’autres enzymes (CYP3A5 [3,5 %], CYP1A2 [0,7 %] et CYP2D6 [0,4 %]). L’activité importante du CYP1A1 recombinant suggère que cet enzyme joue peut-être un rôle dans la biotransformation du léniolisib dans les tissus extra-hépatiques. La sécrétion intestinale par la BCRP et le CYP1A1 extra-hépatique ne peut être exclue comme voie d’excrétion possible.

Élimination

Le bilan massique d’une dose orale de 70 mg de 14C‑léniolisib était de 92,5 % (écart-type : 2,3 %) 168 heures après la prise (matin du jour 8).

Le 14C‑léniolisib était excrété principalement avec les selles (67,0 %), tandis que l’excrétion avec l’urine était d’environ 25,5 %. Le 14C‑léniolisib était récupéré à environ 70 % dans les 48 heures. Lors d’une administration deux fois par jour à environ 12 heures d’intervalle, le léniolisib s’accumule jusqu’à être multiplié par environ 1,4 et atteindre son état d’équilibre (plage de 1,0 à 2,2), ce qui correspond à une demi-vie effective (t1/2) d’environ 7 heures.

*Linéarité/non-linéarité*

L’analyse de l’exposition systémique au médicament proportionnellement à la dose (aire sous la courbe [ASC] et concentration plasmatique maximale [Cmax]) indique que les propriétés pharmacocinétiques du léniolisib sont linéaires, aussi bien par rapport à la dose (20 à 140 mg deux fois par jour et doses uniques de 10 à 400 mg/jour) qu’au temps.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Les propriétés pharmacodynamiques *ex vivo* du léniolisib (proportion de lymphocytes B positifs pour pAkt) ont été évaluées de façon intra-individuelle à des doses de 10, 30 et 70 mg deux fois par jour, pendant 4 semaines à chaque dose, chez des patients atteints d’APDS. Dans la plage posologique étudiée, les concentrations plasmatiques les plus élevées de léniolisib s’associaient généralement à une réduction plus importante des lymphocytes B positifs pour pAkt; les doses plus élevées s’associaient à une diminution légèrement plus marquée ainsi qu’à une réduction plus soutenue. Il est estimé que le traitement par léniolisib 70 mg deux fois par jour à l’état d’équilibre devrait entraîner une réduction, pondérée en fonction du temps, des lymphocytes B positifs pour pAkt d’environ 80 %.

**5.3 Données de sécurité préclinique**

Toxicité en administration répétée

Les effets observés dans les études de toxicologie en administration répétée chez la souris, le rat et le singe affectaient principalement le système hémato-lympho-poïétique en lien avec les propriétés immunomodulatrices du léniolisib ainsi que le tractus gastro-intestinal. Le léniolisib entraînait une déplétion/une baisse d’activité dans les tissus lymphoïdes, ainsi qu’une inhibition de la réponse des anticorps dépendante des lymphocytes T chez le rat. L’immunosuppression a résulté en une augmentation des infections cutanées opportunistes (chez le rat) et de la toxicité gastro-intestinale (à savoir, inflammation et infections chez la souris et le singe) associée à des diarrhées et vomissements sévères (singe uniquement). Dans les études de toxicité chronique menées chez le rat et le singe, à la dose sans effet nocif observé (DSENO), l’exposition plasmatique aussi bien chez les mâles que chez les femelles (ASC0‑24h,u) était similaire à l’exposition humaine à la dose thérapeutique.

Génotoxicité et cancérogénicité

Dans les études de génotoxicité, le léniolisib n’a pas montré de potentiel mutagène, clastogène ou aneugène. Aucun signe de potentiel cancérogène (par exemple hyperplasie/néoplasie) n’a été observé dans les études non cliniques portant sur une administration chronique. Aucune étude à long terme sur l’animal n’a été menée pour évaluer le potentiel cancérogène du léniolisib.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Dans une étude de 26 semaines chez le rat, une diminution du poids de la prostate associée à une diminution des sécrétions a été observée au microscope. Dans cette étude ainsi que dans une étude de 10 semaines chez le rat juvénile, une diminution du poids des testicules et de l’épididyme ainsi qu’un nombre inférieur de spermatozoïdes étaient liés à des pertes d’épithélium germinal, des spermatides rondes et une perte de spermatocytes. Ces résultats histologiques ont été observés à des doses de 90 et ≥ 40 mg/kg/jour, respectivement (soit 2,4 et 1,5 fois la dose maximale recommandée chez l’homme calculée en fonction de l’ASC). Chez le rat, aucun effet sur la fertilité ou les performances reproductives n’a été observé tant chez les mâles que les femelles à des doses allant jusqu’à 90 mg/kg/jour (soit 2,4 à 3,8 fois la dose maximale recommandée chez l’homme calculée en fonction de l’ASC).

Les études de développement embryonnaire et fœtal réalisées chez le rat et le lapin ont montré une microphtalmie, une baisse de la taille de l’orbite (rat et lapin) et une anophtalmie (rat uniquement) aux doses les plus élevées (120 et 100 mg/kg/jour, respectivement). Chez le lapin, des aglossies ont également été signalées à partir de 30 mg/kg/jour. Les DSENO pour le développement embryo-fœtal étaient de 30 mg/kg/jour chez le rat et de 10 mg/kg/jour chez le lapin, soit respectivement environ 1,7 et 0,1 fois la dose maximale recommandée chez l’homme calculée en fonction de l’ASC. Par conséquent, à la lumière des données présentées, il est possible de conclure que le léniolisib est tératogène chez le rat et le lapin et qu’il pourrait représenter un risque clinique potentiel.

Dans une étude de la toxicité chez le rat pour le développement pré- et post-natal, les effets indésirables sur la progéniture non sevrée, qui se sont manifestés sous la forme d’une diminution de la survie des petits et un poids inférieur après le sevrage, ont été observés pour des doses maternelles de 90 mg/kg/jour. Le léniolisib a été détecté dans tous les échantillons des études de lactation. La concentration de léniolisib augmentait de manière dose-dépendante, atteignant une concentration environ 2 à 3 fois supérieure à la concentration plasmatique chez la mère à des doses allant de 10 à 30 mg/kg/jour.

Dans l’étude de 10 semaines chez le rat juvénile, initiée chez des animaux âgés de 7 jours, une augmentation du taux de mortalité a été constatée avant le sevrage à une dose de 90 mg/kg/jour (les niveaux d’ASC mesurés après la première dose équivalaient à 9,5 fois la dose maximale recommandée chez l’homme).

**6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

**6.1 Liste des excipients**

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline (E460(i))

Hypromellose (E464)

Glycolate d’amidon sodique (type A)

Stéarate de magnésium (E572)

Silice colloïdale anhydre (E551)

Pelliculage du comprimé

Hydroxypropyl méthylcellulose (E464)

Dioxyde de titane (E171)

Monohydrate d’oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer rouge (E172)

Talc (E553b)

Polyéthylène glycol (E1521)

**6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

**6.3 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

**6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur**

Flacons en polyéthylène haute densité avec film en aluminium scellé par induction et bouchon dévissable avec sécurité enfant.

Chaque emballage contient 1 flacon de 60 comprimés.

**6.6 Précautions particulières d’élimination**

Pas d’exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

Date de mise à jour du texte : Juin 2025.

Annexe 4. Modalités de recueil des effets indésirables  
suspectés d’être liés au traitement et de situations particulières

## Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d’un effet indésirable susceptible d’être dû au médicament doit en faire la déclaration. Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament, dont ils ont connaissance.

En outre, les professionnels de santé sont encouragés à déclarer toute situation particulière.

Le patient ou son représentant mandaté (personne de confiance qu’il a désignée, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables/situations particulières qu'il, ou son entourage, suspecte d’être liés à l’utilisation du médicament.

## Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, graves et non graves, survenant dans des conditions d’utilisation conformes ou non conformes aux termes de l’autorisation, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d’usage détourné, d’abus, d’erreur médicamenteuse, d’exposition professionnelle, d’interaction médicamenteuse, d’un défaut de qualité d’un médicament ou de médicaments falsifiés, d’une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme), d’une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes), d’une exposition au cours de l’allaitement.

En outre, il convient également de déclarer toute situation particulière :

* toute erreur médicamenteuse sans effet indésirable, qu’elle soit avérée, potentielle ou latente,
* toute suspicion d’inefficacité thérapeutique (partielle ou totale), en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente (en particulier avec les vaccins, les contraceptifs, les traitements de pathologies mettant en jeu le pronostic vital, les résistances inattendues à des traitements médicamenteux ou toute autre situation jugée cliniquement pertinente),
* toute suspicion de transmission d’agents infectieux liée à un médicament ou à un produit,
* toute exposition à un médicament au cours de la grossesse ou de l’allaitement sans survenue d’effet indésirable ;
* toute situation jugée pertinente de déclarer.

## Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables/situations particulières doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

## Comment et à qui déclarer ?

**Pour les professionnels de santé :**

La déclaration se fait via les fiches de déclarations du PUT-SP auprès du laboratoire.

**Pour les patients et/ou des associations de patients :**

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables / situations particulières auprès du médecin, du pharmacien ou de l’infirmier/ère. Il est également possible de déclarer les effets indésirables/situations particulières directement via le portail de signalement : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr) en précisant que le traitement est donné dans le cadre d’une autorisation d’accès compassionnel.

D’autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu’un courrier, un courriel, ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV dont la personne ayant présenté l’effet indésirable dépend géographiquement. La liste indiquant l’adresse et les départements couverts par chaque CRPV est disponible sur le site Internet de l’ANSM.

1. Conformément au II de l’article R. 5121-74-5 du Code de la Santé Publique [↑](#footnote-ref-1)