

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zokinvy 50 mg твърди капсули

Zokinvy 75 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Zokinvy 50 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 50 mg лонафарниб (lonafarnib).

Zokinvy 75 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 75 mg лонафарниб.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Zokinvy 50 mg твърди капсули

Непрозрачна жълта твърда капсула размер 4 (5 mm x 14 mm) с отпечатани в черно „LNF” и „50”.

Zokinvy 75 mg твърди капсули

Непрозрачна светлооранжева твърда капсула размер 3 (6 mm x 16 mm) с отпечатани в черно „LNF” и „75”.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zokinvy е показан за лечение на пациенти на възраст 12 месеца и повече с генетично потвърдена диагноза синдром на прогерия на Hutchinson-Gilford или прогероидна ламинопатия с дефекти на преработването, свързани или с хетерозиготна *LMNA* мутация с кумулиране на прогерин-подобен протеин, или с хомозиготни или комбинирани хетерозиготни *ZMPSTE24* мутации.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от лекар с опит в лечението на пациенти с потвърдени прогероидни синдроми или пациенти с редки генетични метаболитни синдроми.

Дозировка

Начална доза

За всички показания препоръчителната начална доза е 115 mg/m^2 два пъти дневно. В клиничните изпитвания е използвана формулата на Du Bois и тя трябва да се използва за изчисляване на телесната повърхност при дозиране. Всички общи дневни дози трябва да се закръгляват до най-близката доза, кратна на 25 mg , и да се разделят на две равни или почти равни дози (вж. таблица 1). Дозите трябва да се приемат приблизително на интервал от 12 часа (сутрин и вечер).

Таблица 1: Препоръчителна начална доза и схема на прилагане за дозиране на базата на 115 mg/m^2 телесна повърхност

Телесна повърхност (m^2)	Обща дневна доза, закръглена до най-близката доза, кратна на 25 mg	Брой капсули, сутрешна доза		Брой капсули, вечерна доза	
		лонафарниб 50 mg	лонафарниб 75 mg	лонафарниб 50 mg	лонафарниб 75 mg
0,30 — 0,38	75		1*		1*
0,39 — 0,48	100	1		1	
0,49 — 0,59	125		1	1	
0,6 — 0,7	150		1		1
0,71 — 0,81	175	2			1
0,82 — 0,92	200	2		2	
0,93 — 1	225	1	1	2	

* За пациенти с телесна повърхност от $0,30 \text{ m}^2$ до $0,38 \text{ m}^2$ съдържанието на капсула от 75 mg трябва да се смеси с 10 ml мека храна (вж. „Начин на приложение“). Тази доза се приготвя и консумира два пъти дневно (вж. точка 6.6).

Поддържаща доза

След 4 месеца на лечение, като се използва началната доза от 115 mg/m^2 два пъти дневно, дозата трябва да се увеличи до поддържащата доза от 150 mg/m^2 два пъти дневно (сутрин и вечер). Всички общи дневни дози трябва да се закръгляват до най-близката доза, кратна на 25 mg , и да се разделят на две равни или почти равни дози (вж. таблица 2).

Таблица 2: Препоръчителна поддържаща доза и график на приложение за дозиране на базата на 150 mg/m² телесна повърхност

Телесна повърхност (m ²)	Обща дневна доза, закръглена до най-близката доза, кратна на 25 mg	Брой капсули, сутрешна доза		Брой капсули, вечерна доза	
		лонафарниб 50 mg	лонафарниб 75 mg	лонафарниб 50 mg	лонафарниб 75 mg
0,30 — 0,37	100	1		1	
0,38 — 0,45	125		1	1	
0,46 — 0,54	150		1		1
0,55 — 0,62	175	2			1
0,63 — 0,7	200	2		2	
0,71 — 0,79	225	1	1	2	
0,8 — 0,87	250	1	1	1	1
0,88 — 0,95	275		2	1	1
0,96 — 1	300		2		2

Пропусната доза

Ако се пропусне доза, тя трябва да се приеме възможно най-скоро, до 8 часа преди трябващата планирана доза, по време на хранене. Ако преди трябващата планирана доза остават по-малко от 8 часа, пропуснатата доза трябва да се пропусне и схемата на прилагане да се възобнови при трябващата планирана доза.

Пациенти, приемащи началната доза от 115 mg/m², с телесна повърхност от 0,30 m² до 0,38 m²

Пациентите трябва да получават дневна доза от 75 mg (37,5 mg два пъти дневно).

Съдържанието на капсула от 75 mg трябва да се смеси с 10 ml мека храна (вж. „Начин на приложение“). Тази доза се приготвя и консумира два пъти дневно (вж. точка 6.6).

Коригиране на дозата при пациенти с персистиращо повръщане и/или диария, водещи до дехидратация или загуба на тегло

При пациенти, които са повишили дозата си до 150 mg/m² два пъти дневно и имат повтарящи се епизоди на повръщане и/или диария, водещи до дехидратация или загуба на тегло (вж. точка 4.4), дозата може да бъде намалена до началната доза от 115 mg/m² два пъти дневно. Всички дневни дози трябва да се закръглят до най-близката доза, кратна на 25 mg, и да се разделят на две равни или почти равни дози (вж. таблица 1).

Предотвратяване или лечение на повръщане и/или диария, водещи до дехидратация или загуба на тегло

Може да се обмисли предотвратяване или лечение на повръщане и/или диария с антиеметичен и/или антидиарен лекарствен продукт (вж. точка 4.4).

Коригиране на дозата за пациенти, които вече приемат умерен инхибитор на CYP3A (вж. точка 4.5)

Когато лонафарниб се добавя към съществуваща схема на прилагане, съдържаща умерен инхибитор на CYP3A, може да е уместна по-ниска начална доза лонафарниб. Ако съпътстващият умерен инхибитор на CYP3A ще бъде спряен, дозата лонафарниб може да се увеличи (на базата на телесната повърхност).

Коригиране на дозата при пациенти с известни дисфункционални полиморфизми в CYP3A4

Дневната доза лонафарниб на пациента трябва да се намали с 50 % и намалената дневна доза да се раздели на две равни части. Всяка трябва да се закръгли до най-близката доза, кратна на

25 mg. Режимът на дозиране ще бъде 25 mg два пъти дневно, 50 mg два пъти дневно или 75 mg два пъти дневно. Например, пациентите с намалена дневна доза от 50 mg (25 mg два пъти дневно) трябва да смесват съдържанието на капсулата лонафарниб 50 mg с 10 ml мека храна (вж. „Начин на приложение“). Трябва да се приложи половината от сместа (5 ml или 1 чаена лъжичка), която се равнява на доза 25 mg лонафарниб. Останалата смес трябва да се изхвърли и за всяко приложение трябва да се приготвя нова доза (вж. точка 6.6). Препоръчва се проследяване на QTc интервала.

Коригиране на дозата за пациенти, при които се изисква парентерално приложение на мидазолам по време на хирургична процедура

Съпътстващото приложение на мидазолам е противопоказано (вж. точки 4.3 и 4.5). Пациентите, за които е необходимо парентерално приложение на мидазолам по време на хирургична процедура, трябва да преустановят лечението с лонафарниб за период от 14 дни преди и 2 дни след приложението на мидазолам.

Специфични взаимодействия с храни и напитки

Лонафарниб не трябва да се приема с храни или сокове, съдържащи грейпфрут, червени боровинки, нар или севилски портокали (напр. мармалад от портокали), известни още като кисели или горчиви портокали (вж. точка 4.5). Приемането на лонафарниб с храни или напитки, съдържащи тези плодове или плодови сокове, може да увеличи нежеланите реакции на лонафарниб.

Коригиране на дозата при пациенти с удължаване на QTc интервала

Преди започване на лечение с лонафарниб трябва да се направят електрокардиограми (ЕКГ) и да се извършва проследяване с ЕКГ в хода на лечението (вж. точка 4.4). При пациенти с QTc интервал ≥ 500 ms лечението с лонафарниб трябва да се спре до достигане на нормални QTc интервали при многократни ЕКГ за проследяване. След това лонафарниб трябва да се възобнови при същата доза. Ако при многократните ЕКГ за проследяване се наблюдават QTc интервали ≥ 500 ms, трябва да се обмисли прекратяване на лонафарниб.

Специални популации

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (съответно клас А или В по класификацията Child-Pugh). Лонафарниб е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по класификацията Child-Pugh) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

Лонафарниб не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане. Тъй като лонафарниб и метаболитът NM21 се екскретират само в ограничена степен чрез урината, не се изискват корекции на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Дозировката е една и съща при възрастни и деца, навършили 12 месеца.

Безопасността и ефикасността на лонафарниб при деца на възраст под 12 месеца не са установени. Липсват данни (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

Лонафарниб е предназначен за перорална употреба. Капсулата трябва да се поглъща цяла. Капсулата не трябва да се дъвче. Всяка доза се приема по време на хранене.

За пациенти, които не могат да преглъщат капсулата цяла, в точка 6.6 са дадени инструкции за смесване на съдържанието на капсулата с портокалов сок, намачкан банан, кисело мляко и каша от грис.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към друг представител на класа лекарства, повлияващи фарнезилтрансферазата, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Съпътстваща употреба със силни инхибитори на СYP3A (вж. точка 4.5).

Съпътстваща употреба на лекарствени продукти, които се метаболизират предимно чрез СYP3A4, като мидазолам, аторвастатин, ловастатин и симвастатин (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас C по класификацията Child-Pugh) (вж. точка 5.2).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Възраст в началото на лечението

Лечението с лонафарниб трябва да започне веднага след поставянето на диагноза. Клиничните данни показват, че очакваната полза за преживяемостта от лечението с лонафарниб при пациенти със синдром на прогерия на Hutchinson-Gilford (HGPS), които са започнали лечение на възраст 10 или повече години, е по-малка в сравнение с тези, които са започнали лечение на по-млада възраст (вж. точка 5.1).

При пациенти на по-голяма възраст започването на лечение с лонафарниб трябва да се балансира спрямо нежеланите реакции (*т.е.* повръщане, гадене и диария) през първите няколко месеца от лечението.

Удължаване на QTc интервала

Доказано е, че лонафарниб удължава сърдечната вентрикуларна реполяризация според измереното чрез QTc интервала при стандартна ЕКГ по зависим от концентрацията начин при здрави възрастни доброволци. Удължаването на QTc интервала увеличава риска от torsade de pointes, други сериозни аритмии и внезапна смърт. Наблюдавано е удължаване на QTc интервала до 20 ms при субтерапевтична експозиция (вж. точка 5.1).

На базата на тази находка употребата на лонафарниб трябва да се избягва при пациенти с анамнеза за сърдечни аритмии или със заболявания, които увеличават риска от torsade de pointes или внезапна смърт, като синдром на удължен QT интервал, симптоматична брадикардия, хипокалиемия, хипомагнезиемия или застойна сърдечна недостатъчност. Значително удължаване на QTc интервала може да се наблюдава, когато лонафарниб се приема със силни инхибитори на СYP3A4 или други лекарства, за които е известно, че удължават QTc интервала (вж. точка 4.5). Този риск може да се увеличи при наличието на хипокалиемия или хипомагнезиемия, което допълнително увеличава потенциала за животозастрашаващи аритмии.

Трябва да се направи оценка на ЕКГ и серумните електролити преди започване и в хода на лечението с лонафарниб, като всички нарушения на електролитния баланс трябва да се коригират своевременно.

Избягвайте едновременно приложение на лонафарниб с други лекарства, за които е установено или има съмнения, че удължават QTc интервала (вж. точка 4.5).

Проследявайте преди започване, по време на лечението с лонафарниб и според клиничните показания.

Стомашно-чревни нежелани реакции и дехидратация

Съобщени са отклонения в електролитите (хипермагнезиемия, хипокалиемия, хипонатриемия) (вж. точка 4.8). Тежестта на стомашно-чревните нежелани реакции, особено през първите 4 месеца от лечението, трябва да се наблюдава внимателно. Когато настъпят стомашно-чревни нежелани реакции, трябва редовно да се наблюдават телото на пациента, консумацията на калории и приемът на течности. В някои случаи персистираща диария може да доведе до хиповолемия, която трябва да се лекува с инфузия или перорално.

Пациенти с диария, лекувани с антидиарийното средство лоперамид, трябва да се наблюдават за нежелани реакции, свързани с повишена експозиция на лоперамид (вж. точка 4.5).

Пациенти, при които се изисква парентерално приложение на мидазолам за хирургична процедура

Съпътстващото приложение на лонафарниб и мидазолам е противопоказано (вж. точки 4.3 и 4.5) поради повишен риск от прекомерна седация и респираторна депресия. За пациенти, при които се изисква мидазолам като компонент на анестезия при хирургична процедура, лечението с лонафарниб трябва да се преустанови в продължение на 14 дни преди и 2 дни след прилагане на парентерален мидазолам.

Абнормна чернодробна функция

Съобщени са повишени стойности на чернодробните ензими, например аспартат аминотрансфераза или аланин аминотрансфераза (вж. точка 4.8). Признаците и симптомите на намалена чернодробна функция трябва да се оценяват системно. Чернодробната функция трябва да се измерва ежегодно или при поява на нови или влошаващи се признаци или симптоми на чернодробна дисфункция.

Нефротоксичност

Лонафарниб причинява нефротоксичност при плъхове, с промени в клиничната биохимия и в анализа на урината при плазмени експозиции, приблизително равни на дозата за хора (вж. точка 5.3). Признаците и симптомите на намалена бъбречна функция трябва да се оценяват системно. Бъбречната функция трябва да се измерва ежегодно или при поява на нови или влошаващи се признаци или симптоми на бъбречна дисфункция.

Токсичност за ретината

Лонафарниб причинява отслабване на зависимото от фоторецепторните клетки (пръчиците) зрение при слаба светлина, при маймуни при плазмени експозиции, подобни на дозата за хора (вж. точка 5.3). Офталмологичен преглед трябва да се извършва всяка година и при първа поява на нови зрителни смущения по време на лечението.

Съпътстваща употреба на умерени и силни индуктори на CYP3A

Съпътстващата употреба на умерени и силни индуктори на CYP3A може да намали ефикасността на лонафарниб и те трябва да се избягват (вж. точка 4.5).

Съпътстваща употреба на инхибитори на CYP3A

Съпътстващата употреба на лонафарниб и силни инхибитори на CYP3A е противопоказана (вж. точки 4.3 и 4.5).

Съпътстваща употреба на слаби индуктори на CYP3A

Съпътстващата употреба на лонафарниб и слаби индуктори на CYP3A може да намали ефикасността на лонафарниб и трябва да се избягва. Ако употребата им е неизбежна, не е необходима корекция на дозата на лонафарниб (вж. точка 4.5).

Участници с известни дисфункционални полиморфизми на CYP3A4

Пациентите с известен дисфункционален полиморфизъм на CYP3A4 трябва да започнат терапия при 50 % от посочената доза. Необходимо е проследяване на QTc интервала (вж. точки 4.2 и 4.5).

Други прогероидни синдроми

Не се очаква лонафарниб да бъде ефективен за лечение на прогероидни синдроми, причинени от мутации в гени, различни от *LMNA* или *ZMPSTE24*, и ламинопатии, които не са свързани с кумулирането на прогерин-подобни протеини. Лонафарниб не се очаква да бъде ефективен за лечение на следните прогероидни синдроми: синдром на Werner, синдром на Bloom, синдром на Rothmund–Thomson, синдром на Cockayne, синдром на ксеродерма пигментозум, трихотриодистрофия и атаксия телеангиектазия.

Помощни вещества с известно действие

Zokinvy съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лонафарниб се метаболизира чрез CYP3A4 и 3A5, като също така е известно, че е умерен инхибитор на CYP3A4. Поради това той автоинхибира метаболизма си. Наблюдавано е приблизително 4-кратно повишаване на C_{max} след многократни дози лонафарниб (75 mg два пъти дневно за 6 дни) спрямо единична доза лонафарниб (75 mg). На базата на стойностите на C_{max} и AUC е видно кумулиране на активното вещество в стационарно състояние. Това се отнася и за основния метаболит на лонафарниб, но в намалена степен.

Влияние на други лекарства върху лонафарниб

Силни инхибитори на CYP3A

При съпътстващо приложение на лонафарниб с кетоконазол – силен инхибитор на CYP3A – при здрави възрастни пациенти кетоконазол (200 mg за 5 дози) повишава C_{max} на лонафарниб (единична доза от 50 mg) 3,7 пъти и AUC 5,3 пъти. Това може да доведе до повишен риск от нежелани реакции. Поради това съпътстващата употреба на лонафарниб и силни инхибитори на CYP3A е противопоказана (вж. точка 4.3).

Умерени инхибитори на CYP3A

Когато флуконазол (200 mg веднъж дневно за 4 дни), умерен инхибитор на CYP3A4, се добави към схема с многократни дози лонафарниб (75 mg два пъти дневно за 6 дни и след това се прилага едновременно с флуконазол за 4 дни), разликите в експозициите на лонафарниб не се

считат за клинично значими (няма промяна в $C_{\max}$ и има 1,2-кратно понижаване на AUC). Когато се добави умереният инхибитор на CYP3A4 флуконазал, не се наблюдава допълнително инхибиране освен автоинхибиторният ефект след многократни дози лонафарниб. Необходимо е обаче повишено внимание при добавянето на лонафарниб към съществуваща схема, съдържаща умерен инхибитор на CYP3A, и може да е уместна по-ниска начална доза (вж. точки 4.2 и 4.4).

Слаби инхибитори на CYP3A

Не са провеждани проучвания за взаимодействия от типа лекарство-лекарство със слаб инхибитор на CYP3A. Не се счита за необходимо коригиране на дозата, ако обаче съпътстващата употреба на слаб инхибитор на CYP3A индуцира трайна токсичност, дозата на лонафарниб трябва да се намали с 50 % и се препоръчва проследяване на QTc (вж. точки 4.2 и 6.6).

Силни индуктори на CYP3A

Съпътстващото приложение на единична перорална доза от 50 mg лонафариниб (в комбинация с единична перорална доза от 100 mg ритонавир) след 600 mg рифампин веднъж дневно в продължение на 8 дни води до намаляване на $C_{\max}$ на лонафариниб 12,5 пъти, а на AUC — 50 пъти в сравнение със самостоятелно прилагане на рифампин при здрави възрастни участници. Липсват данни за ефикасност, които да покажат, че лонафариниб остава ефективен, когато се прилага едновременно със силен индуктор на CYP3A. Следователно трябва да се избягва съпътстващата употреба на лонафарниб и силен индуктор на CYP3A и да се търсят терапевтични алтернативи (вж. точка 4.4).

Умерени индуктори на CYP3A

Не са провеждани проучвания за взаимодействие с умерен индуктор на CYP3A. Липсват данни за ефикасност, които да покажат, че лонафарниб остава ефективен при съпътстваща употреба с умерен индуктор на CYP3A. Следователно трябва да се избягва съпътстващата употреба на лонафарниб и умерен индуктор на CYP3A и да се търсят терапевтични алтернативи (вж. точка 4.4).

Слаби индуктори на CYP3A

Не са провеждани проучвания за взаимодействие със слаб индуктор на CYP3A. Липсват данни за ефикасност, които да покажат, че лонафарниб остава ефективен при съпътстваща употреба със слаб индуктор на CYP3A. Следователно трябва да се избягва съпътстващата употреба на лонафарниб и слаб индуктор на CYP3A и да се търсят терапевтични алтернативи (вж. точки 4.2 и 4.4). Ако съпътстващото приложение със слаб индуктор на CYP3A е неизбежно, трябва да се поддържа настоящата доза лонафарниб. Ако пациентът все още не е достигнал поддържащата доза от 150 mg/m² два пъти дневно, времето на планираното увеличение на дозата трябва да се запази.

Храни и избрани сокове, които влияят върху метаболизма на лонафарниб

Грейпфрути, червени боровинки, нар и севилски портокали (напр., мармалад от портокали), познати още като кисели или горчиви портокали, инхибират CYP3A системата. Приемането на храни или сокове, съдържащи тези плодове, трябва да се избягва, докато се приема лонафарниб (вж. точка 4.2).

Влияние на лонафарниб върху други лекарства

Субстрати на CYP3A4

Лонафарниб е инхибитор на CYP3A4. При едновременно приложение на лонафарниб със субстрата на CYP3A4 мидазолам при здрави възрастни доброволци многократните дози лонафарниб (100 mg два пъти дневно за 5 последователни дни) повишават C_{max} на мидазолам (единична перорална доза от 3 mg) 2,8 пъти и AUC 7,4 пъти. Следователно това взаимодействие увеличава риска от прекомерна седация и потискане на дишането. Поради това съпътстващата употреба на лонафарниб и мидазолам е противопоказана (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Метаболизмът на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата – аторвастатин, ловастатин и симвастатин, зависи изцяло от CYP3A. Лонафарниб е мощен необратим CYP3A инхибитор *in vivo* и при съпътстващо приложение с аторвастатин, ловастатин или симвастатин се очаква лонафарниб да увеличи плазмените концентрации на тези статини. Това води до повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза. Следователно съпътстващата употреба на лонафарниб и аторвастатин, ловастатин и симвастатин е противопоказана (вж. точка 4.3).

Лоперамид

Когато лонафарниб се прилага едновременно с лоперамид при здрави пълнолетни пациенти, многократна доза лоперамид (100 mg два пъти дневно в продължение на 5 последователни дни) увеличава C_{max} на лоперамид (единична перорална доза от 2 mg) 3,1 пъти, а AUC — 4,0 пъти. Дозата лоперамид не трябва да надвишава 1 mg дневно (вж. точка 4.4). В случай че трябва да се приложи повече от 1 mg лоперамид дневно, дозата трябва да се увеличава бавно с повишено внимание, както е необходимо за лечението на диария.

Субстрати на CYP2C19

Когато лонафарниб се прилага едновременно със субстрата на CYP2C19 омепразол при здрави възрастни участници, многократна доза лонафарниб (75 mg два пъти дневно в продължение на 5 последователни дни) увеличава C_{max} на омепразол (единична перорална доза от 40 mg) с 28 % и AUC с 60 %. Пациентите, приемащи лекарствени продукти, които са субстрати на CYP2C19, трябва да се наблюдават през този период за потенциални нежелани реакции, като при необходимост се коригира дозата.

MATE1 и MATE2-K

Въз основа на *in vitro* данни лонафарниб е инхибитор на MATE1/MATE2-K при клинично значими максимални системни концентрации и може потенциално да ускори клинично значимо взаимодействие. Понастоящем единственият идентифициран клинично значим субстрат на MATE1/MATE2-K е метформин. Съпътстващата употреба на метформин и лонафарниб трябва да се избягва. Ако е необходим метформин, клиницистите трябва внимателно да наблюдават пациента за взаимодействия с лонафарниб.

Субстрати на Р-гликопротеина

Когато лонафарниб се прилага едновременно със субстрата на Р-гликопротеина фексофенадин при здрави възрастни участници, многократна доза лонафарниб (100 mg два пъти дневно в продължение на 5 последователни дни) увеличава C_{max} на фексофенадин (единична 180 mg перорална доза) с 21 %, а AUC — с 24 %. Когато лонафарниб се прилага едновременно със субстрати на Р-гликопротеина (напр. дигоксин, дабигатран), при което минималните промени в концентрацията могат да доведат до сериозна или животозастрашаваща токсичност,

наблюдавайте за нежелани реакции и намалявайте дозата на субстрата на Р-гликопротеина в съответствие с одобрената кратка характеристика на продукта.

Субстрати на OCT1

Проучвания *in vitro* показват, че лонафарниб е инхибитор на OCT1 при клинично значими системни концентрации. Клиничната значимост обаче към момента не е известна.

Антиаритмични лекарствени продукти и други вещества, които могат да удължат QT интервала

Лонафарниб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които имат или може да развият удължаване на QT интервала, включително пациентите, които приемат антиаритмични лекарствени продукти, като амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол, или други лекарствени продукти, които могат да доведат до удължаване на QT интервала, като хлорохин, халофантрин, кларитромицин, халоперидол, метадон и моксифлоксацин (вж. точка 4.4). Това не е изчерпателен списък и всички антиаритмични средства трябва да се оценят за потенциално действие за удължаване на QT интервала.

Перорални контрацептиви

Не са провеждани проучвания за оценка на взаимодействието между едновременно прилаган лонафарниб и перорален контрацептив. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението със Zokinvy и поне 1 седмица след последната доза (вж. точка 4.6).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението със Zokinvy и поне 1 седмица след последната доза. Мъжете с партньорки с репродуктивен потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението със Zokinvy и поне 3 месеца след последната доза.

Ефектите на Zokinvy върху хормоналните контрацептиви не са проучени. Ако за контрацепция се използват хормонални контрацептиви, трябва да се добави бариерен метод.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на лонафарниб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Лонафарниб не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали лонафарниб се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на лонафарниб в млякото (за подробности вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето, или да се преустанови терапията с лонафарниб, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на лонафарниб върху фертилитета при хора. При проучвания при животни лонафарниб води до промени в репродуктивната система при мъжките и женските животни и до резорбции (вж. точка 5.3). Потенциалният ефект на лонафарниб върху фертилитета при хора понастоящем не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лонафарниб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След прием на лонафарниб може да настъпи умора (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често срещаните нежелани реакции са: повръщане (86 %), диария (78 %), повишена аспартат аминотрансфераза (64 %), повишена аланин аминотрансфераза (50 %), понижен апетит (41 %), гадене (38 %), коремна болка (35 %), умора (29 %), намалено тегло (27 %), запек (18 %) и инфекция на горните дихателни пътища (11 %). Повечето нежелани реакции настъпват през първите 4 седмици след започване на лечението и като цяло намаляват устойчиво с увеличаване на продължителността на лечението.

Най-сериозните нежелани реакции са повишена аланин аминотрансфераза (3,6 %), повишена аспартат аминотрансфераза (3,6 %), церебрална исхемия (3,2 %), пирексия (1,6 %) и дехидратация (1,6 %).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, възникващи в клиничните изпитвания, са представени в таблица 3 по системо-органен клас и предпочитан термин. Честотата е определена по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред в рамките на всеки системо-органен клас.

Таблица 3: Нежелани реакции

Системо-органен клас	Много чести	Чести
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища	Инфекция Ринит Гастроентерит Грип Периорален дерматит Периректален абсцес Пневмония Синузит
Нарушения на кръвта и лимфната система	Понижен хемоглобин	Намален брой на белите кръвни клетки

Нарушения на метаболизма и храненето	Понижен апетит Понижено телесно тегло	Обезводняване Хипермагнезиемия Хипокалиемия Хипоалбуминемия Хипонатриемия
Психични нарушения		Депресивно настроение
Нарушения на нервната система		Мозъчна исхемия Главоболие Замаяност Параестезия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица Епистаксис Болка в гърлото/орофарингеална болка Назална конгестия
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане Диария Гадене Коремна болка ^a Запек	Флатуленция Колит Диспепсия Гастрит Кръвоизлив в долната част на стомашно-чревния тракт
Хепатобилиарни нарушения	Повишена аспартатаминотрансфераза Повишена аланинаминотрансфераза Понижени бикарбонати в кръвта	Понижен креатинин в кръвта
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Пруритус Суха кожа Хиперпигментация на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулно-скелетна болка Болки в гърба Болки в крайниците
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Повишена температура Болки в гръдния кош Втрисане
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Фрактура на зъб

^a Коремната болка включва коремна болка и болка в горната част на корема

Описание на избрани нежелани реакции

Стомашно-чревни нежелани реакции

Стомашно-чревните нежелани реакции (повръщане [85,7 %], диария [77,8 %], гадене [38,1 %]) са най-често съобщаваните нежелани реакции. От пациентите със свързано с лечението повръщане 29 (53,7 %) са с повръщане степен 1 (определено като липса на необходимост от интервенция), а 25 (46,3 %) са с повръщане степен 2 (определено като извънболнична интравенозна хидратация; необходима е медицинска интервенция). От пациентите с гадене, свързано с лечението 23 (95,8 %) са имали гадене степен 1 (определено като загуба на апетит

без промяна в хранителните навици), а 1 (4,2 %) пациент е имал гадене степен 2 (определено като понижен прием на храна без значителна загуба на тегло, дехидратация или недохранване). През първите 4 месеца от лечението в ProLon1 19 (67,9 %) пациенти са повръщали, а 10 (35,7 %) пациенти са имали гадене. До края на лечението 4 (14,3 %) пациенти са се нуждаели от антиеметици или средства против гадене (вж. точка 4.4). Общо 4 пациенти са прекратили лечението, най-вече поради гадене или повръщане.

Повечето пациенти с диария, свързана с лечението (приблизително 94 %), получават лека или умерена диария; 38 (77,6 %) пациенти съобщават за степен 1 (определена като повишение с по-малко от 4 изхождания на ден спрямо изходното ниво), а 8 (16,3 %) пациенти съобщават за диария, свързана с лечението, степен 2 (определена като повишение с 4 до 6 изхождания на ден спрямо изходното ниво; ограничаване на инструменталните дейности в ежедневието). Трима (6,1 %) пациенти съобщават за диария степен 3 (определена като повишение със 7 или повече изхождания на ден спрямо изходното ниво; показана хоспитализация; увеличение на продукцията от стомата в сравнение с изходното ниво; ограничаване на ежедневните дейности за самообслужване). През първите 4 месеца от лечението в ProLon1 23 (82,1 %) пациенти са имали диария; в края на лечението 3 (10,7 %) пациенти са имали диария. Дванадесет (42,9 %) пациенти са лекувани с лоперамид.

Отклонения в електролитите

Отклонения в електролитите (хипермагнезиемия, хипокалиемия, хипонатриемия) са наблюдавани при 4 (6,3 %) пациенти. От 2-мата пациенти с хипермагнезиемия 2 (100 %) пациенти са имали хипермагнезиемия степен 1 (определена като > горната граница на нормата [ГГН] до 3,0 mg/dl; > ГГН до 1,23 mmol/l). От 2-мата пациенти с хипокалиемия, 1 (50 %) пациент е имал хипокалиемия степен 1 (определяна като < долна граница на нормата [LLN] до 3,0 mmol/l), а 1 (50 %) пациент е имал хипокалиемия степен 3 (определяна като <3,0 до 2,5 mmol/l; показана е хоспитализация). От 1 пациент, който е получил хипонатриемия, 1 (100 %) пациент е имал хипонатриемия степен 1 (определена като <LLN до 130 mmol/l). Дехидратация е наблюдавана при 3 (4,8 %) пациенти. От 3-мата пациенти, получили дехидратация, 1 (33,3 %) пациент е имал дехидратация степен 1 (определяна като показано повишено количество перорални течности; сухи лигавици; намален тургор на кожата), а 2 (66,7 %) пациенти са имали дехидратация степен 2 (определяна като показани интравенозни течности).

Повишение на аминотрансферазата

Повишена аланин аминотрансфераза е регистрирана при 14 (50,0 %) от пациентите в ProLon1. От пациентите с повишена аланин аминотрансфераза 11 (78,6 %) са имали повишение степен 1 (определена като по-голямо от ГГН до 3,0 пъти над ГГН, ако изходното ниво е в границите на нормата; 1,5 до 3,0 пъти изходното ниво, ако изходното ниво е извън границите на нормата), 1 (7,1 %) пациент е имал повишение степен 2 (определена като > 3,0 до 5,0 пъти ГГН, ако изходното ниво е нормално; > 3,0 до 5,0 пъти изходното ниво, ако изходното ниво е извън границите на нормата), а 2 (14,3 %) пациенти са имали повишение степен 3 (определена като > 5,0 до 20,0 пъти ГГН, ако изходното ниво е нормално; > 5,0 до 20,0 пъти изходното ниво, ако изходното ниво е необичайно).

Повишена аспартат аминотрансфераза е регистрирана при 18 (64,3 %) пациенти, лекувани в ProLon1. От тези пациенти 17 (94,4 %) са имали увеличение степен 1 (определена като по-голямо от ГГН до 3,0 пъти ГГН, ако изходното ниво е нормално; 1,5 до 3,0 пъти ГГН, ако изходното ниво е извън границите на нормата), а 1 (5,6 %) пациент е имал увеличение степен 3 (определена като > 5,0 до 20,0 x ГГН, ако изходното ниво е нормално; > 5,0 до 20,0 пъти изходно ниво, ако изходното ниво е извън границите на нормата).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

В случай на остро предозиране трябва да бъде оказана медицинска помощ според клиничните показания, включително рехидратация, за да се избегне електролитен дисбаланс, и внимателно проследяване на жизнените показатели. Няма антидот за лонафарниб за противодействие на предозирането.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, различни лекарства, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, АТС код: A16AX20

Механизъм на действие

Лонафарниб е болест-модифициращо средство, което предотвратява фарнезилирането, като по този начин намалява кумулирането на аберални прогерин и прогеринови протеини във вътрешната ядрена мембрана на клетката. Това води до запазване на целостта на клетките и нормалното им функциониране. Кумулирането на прогерин и прогеринови протеини в клетките в стените на големите кръвоносни съдове предизвиква възпаление и фиброза.

Фармакодинамични ефекти

Удължаване на QTc интервала

При прилагането на 200 mg лонафарниб два пъти дневно (обща доза 400 mg/ден) при здрави доброволци наблюдаваната C_{max} на ден 10 е 2 233 ng/ml, сравнима със средната C_{max} 2 695 ng/ml, наблюдавана в популацията пациенти с HGPS. При тази експозиция на лонафарниб плацебо-коригирани средни промени по метода на най-малките квадрати между 0 и 20 ms от изходното ниво на QTc интервала, коригиран за сърдечната честота с използване на формулата на Fridericia (QTcF), са наблюдавани на ден 10.

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничната ефикасност и безопасност на лонафарниб са оценени в две проучвания фаза 2 (ProLon1 и ProLon2). И двете проучвания са едноцентрови открити изпитвания с едно рамо, в които се оценява ефикасността и безопасността на лонафарниб при пациенти с генетично потвърдена HGPS или с прогероидна ламинопатия с дефекти на преработването. Анализът е направен чрез комбиниране на проучванията в сборен анализ за оценка на разликите в преживяемостта между пациентите с HGPS, лекувани с лонафарниб, и пациентите, които не са лекувани с лонафарниб. Анализите за преживяемост са проведени на 1, 2 и 3 години въз основа на периода на монотерапия с лонафарниб или в ProLon1, или в ProLon2, като е използван витален статус към 1 август 2021 г., който е познат още като последно проследяване.

В ProLon1 има 28 пациенти (26 пациенти с класически HGPS, 1 пациент с некласическа HGPS и 1 пациент с прогероидна ламинопатия с *LMNA* хетерозиготна мутация с кумулиране на прогеринов протеин). Пациентите получават лонафарниб в продължение на 24 до 30 месеца.

Пациентите започват лечение с лонафарниб 115 mg/m² два пъти дневно. След 4 месеца лечение дозата на пациентите, които понасят лечението, е увеличена до 150 mg/m² два пъти дневно. От 28-те лекувани пациенти 27 с HGPS (16 от женски, 11 от мъжки пол) са включени в оценката за преживяемост. Медианата на възрастта в началото на лечението за 27-те пациенти е 7,5 години (диапазон: 3 до 16 години). В началото на проучването всички пациенти са били на възраст под 18 години.

В ProLon2 има 35 пациенти (34 пациенти с класическа HGPS и 1 пациент с некласическа HGPS). Пациентите получават лонафарниб в продължение на 12 до 36 месеца. Пациентите са лекувани с лонафарниб 150 mg/m² два пъти дневно. Всички от лекуваните 35 пациенти са включени в оценката за преживяемост. Медианата на възрастта в началото на лечението е 6,0 години (диапазон: 2 до 17 години). В началото на проучването всички пациенти са били на възраст под 18 години.

От 63-мата пациенти в ProLon1 и ProLon2, 15 (24 %) са се нуждаели от адаптиране на дозата под някаква форма. При един (2 %) пациент лечението е прекратено, при 11 (17 %) от пациентите прилагането е прекъснато, а при 3 (5 %) от пациентите дозата е намалена. При 10 пациенти (10/63, 16 %) предприетото действие е свързано със стомашно-чревно нарушение, известна и често срещана нежелана реакция на лонафарниб.

Ретроспективният 3-годишен анализ за преживяемост се основава на данните за смъртността от 62 пациенти с HGPS (27 нелекувани преди това пациенти в ProLon1 и 35 нелекувани преди това пациенти в ProLon2), лекувани с монотерапия с лонафарниб, и данни от съответстващи нелекувани пациенти в отделна историческа кохорта.

През първите 3 години на проследяване средната продължителност на живота при пациентите с HGPS, лекувани с лонафарниб, се увеличава средно с 0,44 до 0,47 години (съответно без и с корекция за възрастта в началото на лечението). Поради несигурността на наличните данни обаче това увеличение може да е само 2,4 месеца.

В последната времева точка на проследяването (т.е. 1 август 2021 г.) средната продължителност на живота на пациентите с HGPS, лекувани с лонафарниб, се е увеличила средно с 4,3 години. Предвид ограничената информация в наборите от данни, това увеличение може да е само 2,6 години. Резултатите от последната времева точка трябва да се тълкуват с известна предпазливост, тъй като пациентите са подложени на допълнителни (потенциално полезни) лечения.

Резюмето от анализа за преживяемост е представено в таблица 4.

Таблица 4: Обобщение на анализа за преживяемост при пациенти със синдром на прогерия на Hutchinson-Gilford (лекувани с лонафарниб, спрямо външна историческа кохорта)

	Разлика в RMST* в години (95 %-CI)	Коефициент на риск* (95 %-CI)
Проследяване 3 години	0,466 (0,204, 0,728) P1+P2 0,414 (0,042, 0,785) P1 0,172 (-0,101, 0,445) P2	0,28 (0,107, 0,756) P1+P2 0,15 (0,017, 1,263) P1 0,71 (0,199, 2,556) P2
последно проследяване (1 август 2021 г.)	4,338 (2,551, 6,126) P1+P2	0,28 (0,154, 0,521) P1+P2
Проследяване 2 години	0,237 (0,074, 0,401) P1+P2	0,29 (0,097, 0,838) P1+P2
Проследяване 1 година	0,094 (0,034, 0,154) P1+P2	0,20 (0,054, 0,732) P1+P2

CI = доверителен интервал; P1 = ProLon1; P2 = ProLon2; RMST = ограничено средно време на преживяемост

Имало е 27 пациенти в ProLon1 и 35 пациенти в ProLon2.

* Оценките се основават на съчетаване, както трябва: за всеки пациент с лонафарниб е избран на случаен принцип нелекуван пациент от същия пол и от същия континент. Пациентите на лонафарниб са съчетавани последователно от пациента с лонафарниб на най-висока възраст в началото до най-младия. Възрастта в началото на лечението на нелекувания пациент в рамките на съчетана двойка е определена като тази на пациента на лонафарниб. Ако нелекуван пациент е бил проследяван по-дълго от този, лекуван с лонафарниб, при съчетана двойка, това проследяване е било цензурирано по продължителност на проследяването на пациента, лекуван с лонафарниб. При регресионния анализ на RMST и регресията на Cox за пропорционалност на риска за коефициентът на риск, стратификационни фактори са полът и континентът, а възрастта в началото на лечението е ковариата.

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за продукта и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсолютната бионаличност не е оценена. Лонафарниб се абсорбира перорално. Средното време до максималната пикова концентрация (t_{max}) е от 2 до 4 часа. След многократно приложение на лонафарниб (100 mg два пъти дневно в продължение на 5 дни) при здрави доброволци средната максимална пикова концентрация е 964 ng/ml, наблюдавана при медиана на времето 4 часа (2 до 5 часа).

При здрави доброволци експозицията след единична перорална доза от 75 mg лонафарниб, приемана като интактна капсула, е сравнена с експозицията след единична перорална доза от 75 mg лонафарниб капсула, чието съдържимо е смесено с портокалов сок, намачкан банан, кисело мляко и каша от грис (за указанията относно смесването на съдържимото на капсулата с портокалов сок, намачкан банан, кисело мляко и каша от грис вж. точка 6.6). Установено е, че след смесване експозицията на лонафарниб се повишава или понижава, както е посочено в таблица 5.

Таблица 5: Ефект върху експозициите на лонафарниб, когато съдържанието на капсулите се смеси с храна

Мека храна	C_{max}	AUC
Портокалов сок	↓9 %	↓8 %
Намачкан банан	↓11 %	↓7 %
Каша от грис	↑7 %	↓9 %
Кисело мляко	↑4 %	↓12 %

↑ = повишаване; ↓ = понижаване; AUC = площ под кривата концентрация-време;
 C_{max} = максимална наблюдавана концентрация

При здрави доброволци след единична перорална доза от 100 mg лонафарниб храната намалява абсорбцията на лонафарниб и относителната перорална бионаличност след прием на храна в сравнение с условията на гладно е съответно 48 % и 77 % на базата на C_{max} и AUC. Прилагането на многократни дози лонафарниб по време на хранене при здрави възрастни участници не е имало значим ефект върху бионаличността и е довело до по-ниска интериндивидуална вариабилност (~16 %).

При здрави доброволци коефициентът на кумулиране е изчислен на 4,46 за AUC_{TAU}/AUC_{0-12} и 3,36 за C_{max} .

Интраиндивидуалната вариабилност е 20,79 % за $C_{\max}$ и 21,13 % за AUC_{TAU} , а интериндивидуална вариабилност е 36,92 % за $C_{\max}$ и 50,75 % за AUC_{TAU} .

Разпределение

In vitro свързването на лонафарниб с плазмените протеини е ≥ 99 % в диапазона на концентрацията между 0,5 и 40,0 микрограма/ml. Съотношението кръв/плазма е 0,992 към 1,56.

Лонафарниб проявява зависима от времето фармакокинетика. Сравнението на проучванията при здрави възрастни доброволци с единична доза 75 mg лонафарниб и 75 mg лонафарниб два пъти дневно в продължение на 5 дни показва, че привидният обем на разпределение на лонафарниб намалява с 60 % (съответно 242 l и 97,4 l) след многократно прилагане на лонафарниб в продължение на 5 дни.

Биотрансформация

Лонафарниб се метаболизира екстензивно в черния дроб. Лонафарниб представлява 50 % до 57 % от профилираната плазмена радиоактивност. Пълно възстановяване от плазмата за двата метаболита, които представляват интерес: NM17 (15,1 %) и NM21 (13,9 %); следователно общо 79 % до 86 % от радиоактивността в плазмата се възстановява. Общите метаболитни пътища включват окисление, дехидрогениране и комбинации от тези два процеса. Повечето от метаболитите са резултат от структурни промени в пиперидиновия пръстен на лонафарниб.

NM21 е фармакологично активен метаболит. След перорално приложение на 100 mg лонафарниб два пъти дневно в продължение на 5 дни NM21 има пикова плазмена концентрация 94,8 ng/ml, която се достига след приблизително 4 часа (диапазон: 3 до 6), с AUC_{TAU} 864 ng·h/ml. След перорално приложение на 75 mg лонафарниб два пъти дневно в продължение на 5 дни NM21 има пикова плазмена концентрация 82,1 ng/ml след приблизително 3 часа (диапазон: 3 до 5), с AUC_{TAU} 767 ng·h/ml.

Проучванията за метаболизма *in vitro* показват, че CYP3A4 и CYP3A5 участват основно в окислителния метаболизъм на лонафарниб и че лонафарниб е *in vivo* чувствителен субстрат на CYP3A4.

Двадесет и един метаболити са охарактеризирани/идентифицирани в урината и изпражненията. Нито един неохарактеризиран метаболит не представлява повече от 5 % от дозата.

Транспортери

Въз основа на *in vitro* данните лонафарниб най-вероятно е субстрат на Р-глицопротеина и не субстрат на BCRP, OCT1, OATP1B1 и OATP1B3.

Елиминиране

Изпитване за ^{14}C - абсорбция, метаболизъм и екскреция, проведено при здрави доброволци след прилагане на единична доза лонафарниб, показва, че свързаната с лекарството радиоактивност се екскретира основно чрез фекалиите. Средната кумулативна екскреция на радиоактивност е 61 % в изпражненията и по-малко от 1 % в урината до 24 часа след дозата (общото възстановяване е ~62 % в проучването за баланс на масите).

Лонафарниб проявява зависима от времето фармакокинетика. Сравняването на проучванията при здрави възрастни доброволци на единична доза 75 mg лонафарниб и 75 mg лонафарниб два пъти дневно в продължение на 5 дни показва, че клирънсът на лонафарниб е намален със 75 % (съответно 48,2 l/h и 12,1 l/h), а $t_{1/2}$ е намалено с 60 % (съответно 3,5 h спрямо 5,6 h) след многократно прилагане на лонафарниб в продължение на 5 дни.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Лонафарниб не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Съпътстващото приложение на единична перорална доза от 50 mg лонафарниб (комбинирана с единична перорална доза от 100 mg ритонавир) при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане показва сходни експозиции на лонафарниб в сравнение със съответстващата нормална контролна група (нормална чернодробна функция). Тези резултати показват, че не е оправдано коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.2). Лонафарниб е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3) поради предвидения проблем с безопасността, свързан с декомпенсацията поради риска от диария (вж. точки 4.4 и 4.8). Лонафарниб (и най-вероятно НМ21) се метаболизира екстензивно в черния дроб. Следователно понижаваната чернодробна функция най-вероятно ще доведе до увеличаване на експозицията на лонафарниб (ефектът върху НМ21 не е известен) (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Лонафарниб не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4). Лонафарниб и НМ21 се екскретират само в ограничена степен чрез урината. Следователно не се очаква бъбречното увреждане да повлияе експозицията на лонафарниб и НМ21.

Пол

При здрави доброволци след единична перорална доза от 100 mg лонафарниб фармакокинетичните данни предполагат, че експозициите на лонафарниб (AUC_{0-inf}) са по-високи при жените (44 % по-високи) в сравнение с мъжете. Полът има по-малък ефект (26 %) върху C_{max} в сравнение с AUC_{0-inf} .

Възраст

При здрави доброволци след единична перорална доза от 100 mg лонафарниб фармакокинетичните данни показват, че експозициите на лонафарниб (AUC_{0-inf}) са по-високи при участници в старческа възраст (59 % по-високи при участници на възраст 65 години или по-възрастни) в сравнение с по-млади участници на възраст от 18 до 45 години. Възрастта има по-малък ефект (27 %) върху C_{max} в сравнение с AUC_{0-inf} .

5.3 Предклинични данни за безопасност

Лонафарниб няма ефект върху QT или QTc интервала при морски свинчета и не са наблюдавани промени в електрокардиограмите (ЕКГ) при маймуни. Лонафарниб предизвиква умерени и изолирани ефекти върху QT интервала на ЕКГ при плъхове при експозиции, които са сходни на наблюдаваните при хора.

При проучвания с продължителност до 1 година при маймуни не може да се установи ниво без наблюдавани нежелани реакции (NOAEL). Системна токсичност е наблюдавана в 3-месечни и 1-годишни проучвания за токсичност при плъхове и маймуни след многократно перорално приложение на лонафарниб при дози съответно ≥ 30 и ≥ 10 mg/kg/ден, съответстващи на експозиции, които са по-ниски от наблюдаваните при пациентите. Токсикологичните находки включват потискане на костния мозък, тестикуларна токсичност и лимфоидна токсичност при плъхове и маймуни; бъбречни промени при плъхове (вакуолизация, минерализация и некроза на бъбречната медула); и диария и електроретинографски промени при маймуни. В 3-месечно проучване за токсичност при маймуни е наблюдавана остра заболяемост, дължаща се на кръвоизлив в множество органи при малък брой маймуни, на които са приложени 60 mg/kg/ден, което съответства на експозиции, подобни на наблюдаваните при хората (при 150 mg/m² два пъти дневно). При проучвания за токсичност при маймуни са наблюдавани очни находки на некроза на единична клетка на рецепторите на ретината при ≥ 40 mg/kg/ден. В 3-

месечно проучване за проследяване са отбелязани промени в електроретинографията при $\geq 15 \text{ mg/kg/ден}$, включително значителни промени в скотопичните амплитуди при 60 mg/kg/ден , показващи смущение във фоторецепторните клетки (пръчиците) и нарушение на нощното зрение. Счита се, че NOAEL за очна токсичност на лонафарниб е 20 mg/kg/ден , което съответства на експозиции, подобни на наблюдаваните при хора (при 150 mg/m^2 два пъти дневно).

Лонафарниб увеличава пре- и постимплантационните загуби и намалява броя на живите фетуси при женски плъхове при дози $\geq 30 \text{ mg/kg/ден}$. При това дозово ниво се наблюдава също намалено телесно тегло на майката и по-ниско телесно тегло на фетуса. За NOAEL за токсичност при майката и поколение F1 се счита 10 mg/kg/ден , като очакваното ниво на експозиция е по-ниско от наблюдаваното при хората при 150 mg/m^2 два пъти дневно.

Токсичност за репродуктивните органи е наблюдавана при мъжки плъхове и маймуни, включително по-ниско тегло на тестисите и епидидима, аспермия, изменена сперматогенеза и остатъци от сперматогонии при мъжки плъхове при дози $\geq 90 \text{ mg/kg/ден}$, и по-ниско тегло на тестисите при мъжки маймуни при най-ниската изпитвана доза от 10 mg/kg/ден . NOAEL или най-ниската изпитвана доза по отношение на тези ефекти съответства на нива на експозиция, по-ниски от наблюдаваното при хора при доза 150 mg/m^2 два пъти дневно.

Лонафарниб показва тератогенен потенциал при клинично значими експозиции при зайци при липса на токсичност за майката, с повишена честота на малформации и вариации в скелетното развитие на фетуса, наблюдавани при най-ниската изпитвана доза от 10 mg/kg/ден , което съответства на ниво на експозиция, по-ниско от наблюдаваното при хора при дози 150 mg/m^2 два пъти дневно. Токсичност за майката се наблюдава при $\geq 40 \text{ mg/kg/ден}$, а токсичност за майката и ембриофетална токсичност, включително аборт, промяна в цвета на урината, загуба на телесно тегло, повишена постимплантационна загуба и намалено телесно тегло на фетуса, се наблюдава при 120 mg/kg/ден , което съответства на експозиции, по-големи от наблюдаваните при хората (~2-и 25 пъти над експозицията при хора при 150 mg/m^2 два пъти дневно). При плъхове в проучване за пре- и постнаталното развитие лонафарниб няма нежелани ефекти върху поколения F1 и F2. Лонафарниб се екскретира в млякото след перорално приложение при плъхове в период на лактация със средно съотношение на концентрацията мляко/плазма 1,5 на 12 часа.

Като цяло лонафарниб не буди опасение, свързано с генотоксичност, въз основа на резултати от *in vitro* проучвания, включително бактериален тест за обратни мутации и тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв. При *in vivo* микронуклеарен тест в миши костен мозък лонафарниб не е генотоксичен при дози до 50 и 60 mg/kg/ден (интраперитонеално инжектиране) съответно при мъжки и женски мишки. Тези дозови нива обаче са по-ниски от съответната клинична доза.

Карциногенният потенциал на лонафарниб не е проучен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Повидон
Полоксамер
Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Състав на капсулата

Желатин (Е 171)
Титанов диоксид
Жълт железен оксид (Е 172)
Червен железен оксид (Е 172) (само капсули от 75 mg)
Слънчогледов лецитин (Е 322)

Черно мастило

Шеллак
Черен железен оксид (Е 172)
Пропиленгликол
Амонячен разтвор
Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от HDPE, съдържаща сушител в контейнерче и капсули, с индукционно запечатване и полипропиленова капачка. Опаковка от 30 твърди капсули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Пациенти, които не могат да поглъщат капсулите цели

Ако капсулите не могат да бъдат погълнати цели, те могат да се отворят и съдържимото на капсулата да се смеси с портокалов сок, намачкан банан, кисело мляко или каша от грис. Съдържанието на капсулата **не трябва** да се смесва с **ябълково пюре, фъстъчено масло или овесена каша**.

Стъпка 1: Ако смесвате с портокалов сок, с чиста мерителна чашка се измерват 5 ml или 10 ml портокалов сок. По Ваш избор можете да използвате 5 ml или 10 ml портокалов сок.

Ако смесвате с мека храна, измерете 1 или 2 чаени лъжички намачкан банан, кисело мляко или каша от грис. Можете да изберете да използвате 1 или 2 чаени лъжички намачкан банан, кисело мляко или каша от грис.

Стъпка 2: Поставете портокаловия сок, намачкания банан, киселото мляко или кашата от грис, измерени в **стъпка 1**, в чиста чашка.

Стъпка 3: Задръжте капсула над чашката, съдържаща портокалов сок, намачкан банан, кисело мляко или каша от грис. Хванете капсулата между палеца и показалеца си от двата края. Внимателно завъртете и отворете капсулата.

Стъпка 4: Изсипете съдържимото на капсулата директно в чашката с портокалов сок, намачкан банан, кисело мляко или каша от грис.

Стъпка 5: С чиста лъжичка смесете добре съдържимото на капсулата с портокаловия сок, намачкания банан, киселото мляко или кашата от грис. Ако трябва да се приеме само 1 капсула, прескочете на **стъпка 7**. Ако трябва да се приемат 2 капсули, преминете към **стъпка 6**.

Стъпка 6: Ако се вземат 2 капсули, повторете стъпки 1—5 за втората капсула. След приключване преминете към **стъпки 7, 8 и 9**.

Стъпка 7: Приемете цялата смес с храна в рамките на около 10 минути след приготвянето ѝ. Всяка доза трябва да се смесва и приема в рамките на 10 минути. Сместа трябва да се приготвя само по времето, когато ще бъде консумирана.

Стъпка 8: Ако използвате портокалов сок, изплакнете мерителната чашка, използвана за измерване на портокаловия сок, и я напълнете с 5 ml вода за всяка капсула, смесена с портокалов сок. Ако използвате мека храна, напълнете чиста мерителна чашка с 5 ml вода за всяка капсула, смесена с намачкан банан, кисело мляко или каша от грис.

Стъпка 9: Изсипете водата, измерена в **стъпка 8**, в чашата, използвана за смесване на Zokinvy и портокаловия сок или меката храна. Внимателно разклатете с въртеливо движение водата в чашата. Изпийте водата.

Пациенти, при които е необходима намалена дневна доза Zokinvy

Стъпка 1: Ако смесвате с портокалов сок, използвайте чиста мерителна чашка и измерете 10 ml портокалов сок. Ако смесвате с мека храна, измерете 2 чаени лъжички намачкан банан, кисело мляко или каша от грис.

Стъпка 2: Поставете портокаловия сок, намачкания банан, киселото мляко или кашата от грис, измерени в **стъпка 1**, в чиста чашка за смесване.

Стъпка 3: В зависимост от указанията на Вашия лекар задръжте капсула Zokinvy или от 75 mg, или от 50 mg над чашката, съдържаща портокалов сок, намачкан банан, кисело мляко или каша от грис. Хванете капсулата между палеца и показалеца си от двата края. Внимателно завъртете и отворете капсулата.

Стъпка 4: Изсипете съдържимото на капсулата директно в чашката с портокалов сок, намачкан банан, кисело мляко или каша от грис.

Стъпка 5: С чиста лъжичка смесете добре съдържимото на капсулата с портокаловия сок, намачкания банан, киселото мляко или кашата от грис.

Стъпка 6: Поставете половината от сместа от смесителната чашка в чиста мерителна чашка (5 ml от сместа с портокалов сок или 1 чаена лъжичка от сместа с мека храна).

Стъпка 7: Приемете сместа от 5 ml или 1 чаена лъжичка по време на хранене и в рамките на около 10 минути след приготвяне. Всяка доза трябва да се смесва и приема в рамките на 10 минути. Сместа трябва да се приготвя само по времето, когато ще бъде консумирана.

Стъпка 8: Напълнете мерителната чашка, която се използва за консумация на сместа, с 5 ml вода.

Стъпка 9: Внимателно разклатете с въртеливо движение водата в чашката. Изпийте водата.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

TMC Pharma (EU) Limited,
G24A ArcLabs Research & Innovation Centre,
Carriganore,
Waterford,
X91 P20H
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1660/001
EU/1/22/1660/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 юли 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на дружеството, отговорно за пускането на продукта

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunner Straße 63/18-19
A-1230 Виена
Австрия

Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 3142
6604 LV, Wijchen
Холандия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички трябващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички трябващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА

Това е разрешение за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно член 14, параграф 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

Описание	Срок
Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): с цел допълнително характеризиране на безопасността, ефективността и свързаното със здравето качество на живот на Zokinvy при пациенти със синдром на прогерия на Hutchinson-Gilford и прогероидни ламинопатии с дефекти на преработването, ПРУ трябва да представи резултатите от проспективно наблюдателно кохортно проучване въз основа на регистър.	Годишните доклади от проучването ще бъдат подадени с годишната преоценка

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (ZOKINVY 50 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zokinvy 50 mg твърди капсули
лонафарниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 50 mg лонафарниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НА НЕДОСТЪПНИ ЗА ДЕЦА МЕСТА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не поглъщайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

TMC Pharma (EU) Limited,
G24A ArcLabs Research & Innovation Centre,
Carriganore,
Waterford,
X91 P20H
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1660/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Zokinvy 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА (ZOKINVY 50 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zokinvy 50 mg твърди капсули
лонафарниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 50 mg лонафарниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НА НЕДОСТЪПНИ ЗА ДЕЦА МЕСТА

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не поглъщайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1660/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (ZOKINVY 75 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zokinvy 75 mg твърди капсули
лонафарниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 75 mg лонафарниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ
ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НА НЕДОСТЪПНИ
ЗА ДЕЦА МЕСТА**

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не поглъщайте десиканта.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

TMC Pharma (EU) Limited,
G24A ArcLabs Research & Innovation Centre,
Carriganore,
Waterford,
X91 P20Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1660/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Zokinvy 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА (75 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zokinvy 75 mg твърди капсули
лонафарниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 75 mg лонафарниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НА НЕДОСТЪПНИ ЗА ДЕЦА МЕСТА

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не поглъщайте десиканта.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1660/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за пациента

Zokinvy 50 mg твърди капсули

Zokinvy 75 mg твърди капсули

лонафарниб (lonafarnib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да помогнете, като съобщите за всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zokinvy и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zokinvy
3. Как да приемате Zokinvy
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zokinvy
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Zokinvy и за какво се използва

Какво представлява Zokinvy

Zokinvy съдържа активното вещество лонафарниб.

За какво се използва Zokinvy

Това лекарство се използва за лечение на пациенти на възраст 12 месеца и повече със следните редки заболявания:

- синдром на прогерия на Hutchinson-Gilford
- прогероидни ламинопатии с дефекти на преработването

Тези заболявания се причиняват от промени в гените, необходими за производството на определени протеини. Нормалните версии на тези протеини спомагат клетките да останат здрави и стабилни. Изменените гени обаче предизвикват натрупване на вредни форми на протеините, наречени прогерин или прогерин-подобни протеини. Тези вредни протеини водят до увреждане на клетките, което наподобява ефектите от стареене.

Как действа Zokinvy

Zokinvy действа, като помага да се намали натрупването на вредните прогерин или прогерин-подобни протеини.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zokinvy

Не приемайте Zokinvy

- ако сте алергични към лонафарниб или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- с лекарства, известни като силни инхибитори на CYP3A (те могат да намалят разграждането на Zokinvy в организма, което води до повече нежелани реакции, вижте „Други лекарства и Zokinvy“ по-долу).
- с лекарството мидазолам
- с лекарствата аторвастатин, ловастатин, симвастатин
- ако имате тежко чернодробно увреждане

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Zokinvy.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако:

- имате анамнеза за удължаване на QTc интервала или друг вид нарушен сърдечен ритъм, бавен сърдечен ритъм или ниски нива на магнезий или калий (вижте точка 4).
- сте на възраст над 10 години. Резултатите от лечението могат да варират в зависимост от възрастта, когато започнете да приемате Zokinvy.
- имате редовно повръщане или диария и продължителна загуба на апетит или тегло (вж. точка 4).
- започвате да приемате противодиарийното лекарство лоперамид. Поради взаимодействието между Zokinvy и лоперамид за Вашия лекар е важно да Ви даде насоки за дозиране и да наблюдава употребата на това лекарство.
- се подлагате на операция. Не трябва да използвате мидазолам — лекарство, което обикновено се използва по време на операция — със Zokinvy. Вашият лекар може да даде указания за тази ситуация.
- имате повишени нива на чернодробни ензими, доказани чрез кръвни изтърбвания. По време на приема на това лекарство Вашият лекар трябва да наблюдава чернодробната Ви функция.
- развие симптоми на бъбречни проблеми. Докато приемате това лекарство, Вашият лекар трябва да наблюдава бъбречната Ви функция.
- получите нови промени в зрението. По време на приема на това лекарство Вашият лекар трябва да следи зрението и здравето на очите Ви.
- приемате лекарство, което е умерен или силен индуктор на CYP3A. Тези видове лекарства трябва да се избягват (вж. „Други лекарства и Zokinvy“ по-долу).
- приемате лекарство, което е умерен инхибитор на CYP3A. Необходимо е повишено внимание при добавянето на Zokinvy към съществуващо лечение с тези видове лекарства (вж. „Други лекарства и Zokinvy“ по-долу).
- имате установен дисфункционален полиморфизъм в CYP3A4.
- имат прогероиден синдром, причинен от мутация в ген, различен от *LMNA* или *ZMPSTE24*, което не предизвиква натрупване на вредни протеини, наречени прогерин или прогерин-подобни протеини. Не се очаква Zokinvy да бъде ефективен за тези видове прогероидни синдроми. Примери за прогероидни синдроми, при които Zokinvy не се очаква да бъде от полза, включват синдром на Вернер, синдром на Блум, синдром на

Ротмунд-Томсън, синдром на Кокейн, синдром на ксеродерма пигментозум, трихотриодистрофия и атаксия-телеангиектазия.

По време на лечението със Zokinvy

- ако получите припадък (загуба на съзнание) или имате неравномерен сърдечен ритъм, докато приемате това лекарство, трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, тъй като това може да е признак на сериозно сърдечно заболяване. Удължаването на QT интервала или неравномерният сърдечен ритъм могат да доведат до внезапна смърт.

Проследяване по време на лечението със Zokinvy

По време на лечението ще се извършват редовни лабораторни изследвания, включително кръвни изследвания. Тези изследвания ще проследяват електролитите в организма (калий, магнезий). Те са важни за функционирането на сърцето.

Сърдечният ритъм ще се проверява и с използване на апарат, който измерва електрическата активност на сърцето (изследване, наречено ЕКГ).

Деца

Не давайте това лекарство на деца на възраст под 12 месеца, тъй като не е проучено в тази възрастова група.

Други лекарства и Zokinvy

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или е възможно да приемате други лекарства.

Някои лекарства могат да взаимодействат със Zokinvy, когато се приемат заедно. Следните лекарства не трябва да се **приемат** със Zokinvy:

- лекарства, които са силни инхибитори на CYP3A (могат да намалят разграждането на Zokinvy в организма, което води до повече нежелани реакции; попитайте Вашия фармацевт или лекар, дали някое от другите Ви лекарства е от този вид)
- мидазолам (използван за лечение на припадъци и при хирургични процедури — кажете на Вашия лекар, че приемате Zokinvy, ако планирате операция)

Необходимо е повишено внимание, когато следните лекарства се прилагат със Zokinvy:

- лекарства, които са умерени инхибитори на CYP3A (при добавянето на Zokinvy към съществуващо лечение с този вид лекарства е необходимо повишено внимание; попитайте Вашия фармацевт или лекар, ако някое от другите Ви лекарства е такова). Ако вече приемате такива лекарства, Вашият лекар може да намали началната Ви доза Zokinvy.
- аторвастатин, ловастатин или симвастатин (използвани за понижаване на холестерола в кръвта)
- лекарства, които са силни, умерени или слаби индуктори на CYP3A (те могат да увеличат разграждането на Zokinvy в организма, като намалят ефективността на лекарството; попитайте Вашия фармацевт или лекар, дали някое от другите Ви лекарства е от този вид)
- лоперамид (използван за лечение на диария). Дозата лоперамид не трябва да надвишава 1 mg дневно. Деца под 2-годишна възраст не трябва да приемат лоперамид.
- метформин (използван за лечение на диабет тип 2)
- лекарства, които са субстрати на CYP2C19 (попитайте Вашия фармацевт или лекар, дали някое от Вашите други лекарства е от този вид). Ако трябва да приемате субстрат на

CYP2C19, може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на субстрата на CYP2C19 и да наблюдава по-внимателно нежеланите Ви реакции.

- жълт кантарион или продукти, съдържащи жълт кантарион (билково лекарство, използвано за лечение на лека депресия)
- лекарства, които са субстрати на Р-гликопротеина (попитайте Вашия фармацевт или лекар, дали някое от другите Ви лекарства е този вид). Ако трябва да приемате субстрат на Р-гликопротеина, може да е необходимо Вашият лекар да коригира дозата на субстрата на Р-гликопротеина и да наблюдава по-внимателно нежеланите реакции.
- лекарства, които са субстрати на OCT1 (попитайте Вашия фармацевт или лекар, дали някое от Вашите други лекарства е от този вид)
- перорални контрацептиви
- лекарства, които принадлежат към групата на антиаритмичните средства (напр. амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол)
- други лекарствени продукти, повлияващи сърцето (напр. хлорохин, халопантрин, кларитромицин, халоперидол, метадон, моксифлоксацин)

Zokinvy с храна и напитки

Не приемайте Zokinvy с храни или напитки, съдържащи грейпфрут, червени боровинки, нар или севилски портокали (например мармалад от портокали). Храните или напитките, съдържащи тези плодове, могат да увеличат нежеланите реакции на Zokinvy.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Zokinvy не е изпитван при бременни жени.

Zokinvy не се препоръчва по време на бременност.

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, докато приемат Zokinvy и поне 1 седмица след последната доза. Мъжете с партньорки с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, докато приемат Zokinvy и поне 3 месеца след последната доза. Добавете бариерен метод за контрацепция, ако за контрацепция използвате хормонални контрацептиви.

Не е известно дали Zokinvy преминава в кърмата и може да повлияе на кърмачето. Ако желаете да кърмите, обсъдете ползите и възможните рискове от кърменето или от спирането на Zokinvy първо с Вашия лекар.

Все още не е известно дали това лекарство повлиява фертилитета при мъже или жени.

Шофиране и работа с инструменти или машини

Zokinvy повлиява в незначителна степен способността за шофиране и работа с машини. След прилагане на Zokinvy може да настъпи умора.

Zokinvy съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Zokinvy

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

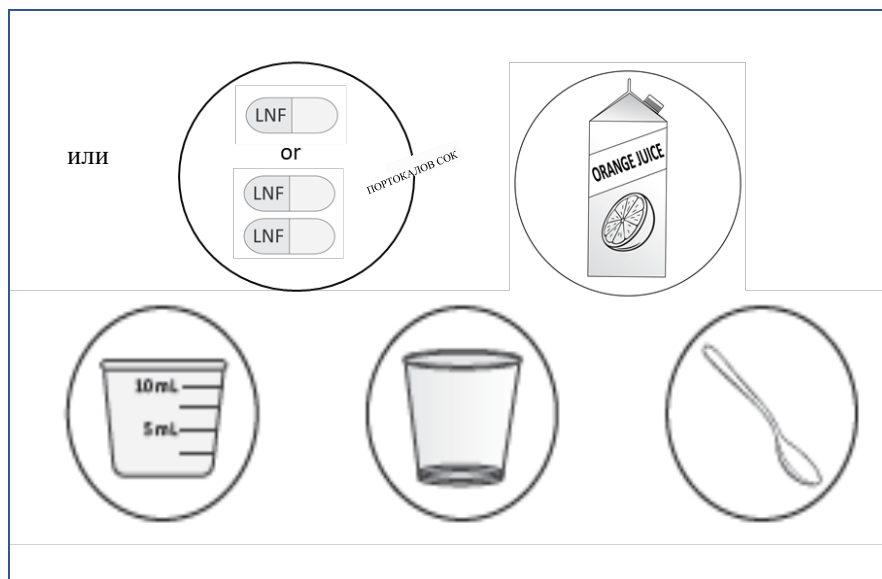
- Zokinvy се приема по 1 или 2 капсули два пъти дневно през около 12 часа (сутрин и вечер) по време на хранене. Дозата Zokinvy се определя от височината и теглото Ви.
- Вашият лекар ще определи правилната начална доза Zokinvy за Вас. Това може да означава да се приемат капсули с различно количество на активното вещество, за да се получи необходимото количество. След 4 месеца лечение със Zokinvy Вашият лекар може да увеличи дозата Ви.
- Уверете се, че знаете колко капсули трябва да приемате за всяка доза и количеството на активното вещество във всяка капсула, от която се нуждаете. Помолете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра да го запишат (включително цвета на капсулата(ите), която(които) трябва да приемате за всяка доза).
- Приемайте капсулите по време на хранене, като пиете достатъчно вода, за да Ви помогне да ги преглътнете. Приемането на Zokinvy по време на хранене може да помогне за намаляване на нежеланите реакции.

Ако не можете да преглътнете капсулата Zokinvy цяла

- Ако не можете да преглътнете капсулата Zokinvy цяла, използвайте следните указания за смесване на съдържанието на капсулата с портокалов сок, намачкан банан, кисело мляко или каша от грис. Съдържанието на капсулата **не трябва** да се смесва с **ябълково пюре, фъстъчено масло или овесена каша**.

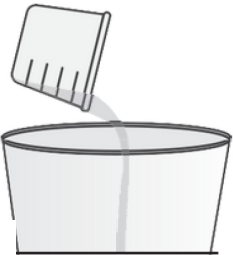
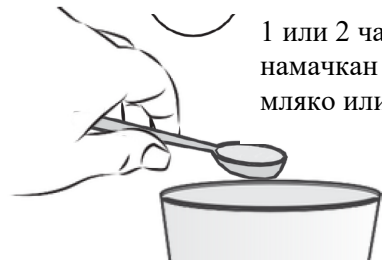
Какво е необходимо, за да смесите Zokinvy с портокалов сок, намачкан банан, кисело мляко или каша от грис

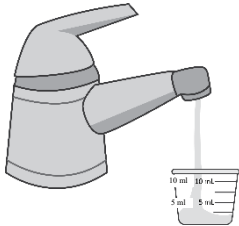
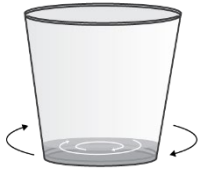
- За всяка употреба смесвайте нова доза Zokinvy.
- Пригответе правилния брой капсули Zokinvy за Вашата доза. Поставете капсулата или капсулите върху чиста равна повърхност.
- Използвайте само портокалов сок, намачкан банан, кисело мляко или каша от грис. Не използвайте други храни за смесване на Zokinvy.
- Ако смесвате с портокалов сок: чиста мерителна чашка, градурана за измерване на 5 ml и 10 ml **ИЛИ** ако смесвате с намачкан банан, кисело мляко или каша от грис: чиста чаена лъжичка.
- Чиста чашка за всяка капсула Zokinvy, която ще смесвате.
- Чиста лъжичка за разбъркване на сместа.



Как да смесите Zokinvy с портокалов сок, намачкан банан, кисело мляко или каша от грис

Стъпка 1 (фигура А): - Ако смесвате с портокалов сок, с чиста мерителна чашка измерете 5 ml или 10 ml портокалов сок. - Ако смесвате с мека храна, отмерете 1 или 2 чаени лъжички намачкан банан, кисело мляко или каша от грис. - По Ваш избор можете да използвате 5 ml или 10 ml портокалов сок, ИЛИ 1 или 2 чаени лъжички намачкан банан, кисело мляко или каша от грис.	
Стъпка 2: Поставете портокаловия сок, намачкания банан, киселото мляко или кашата от грис, измерени в стъпка 1, в чиста чашка.	

	5 ml или 10 ml портокалов сок  ИЛИ  1 или 2 чаени лъжички намачкан банан, кисело мляко или каша от грис
Стъпка 3: - Задръжте капсула Zokinvy над чашката, съдържаща портокалов сок, намачкан банан, кисело мляко или каша от грис. - Хванете капсулата между палеца и показалеца си в двата края. - Внимателно завъртете и отворете капсулата.	
Стъпка 4: Изсипете цялото съдържимо на капсулата в чашката с портокалов сок, намачкан банан, кисело мляко или каша от грис.	
Стъпка 5: - С чиста лъжичка смесете добре съдържимото на капсулата с портокаловия сок, намачкания банан, киселото мляко или кашата от грис. - Ако трябва да се приеме само 1 капсула, преминете на стъпка 7. - Ако трябва да се приемат 2 капсули, преминете към стъпка 6.	
Стъпка 6: - Ако се вземат 2 капсули, повторете стъпки 1—5 за втората капсула. - След смесване на втората капсула — двете дози могат или да се комбинират в една чашка, или да останат в 2 чашки.	

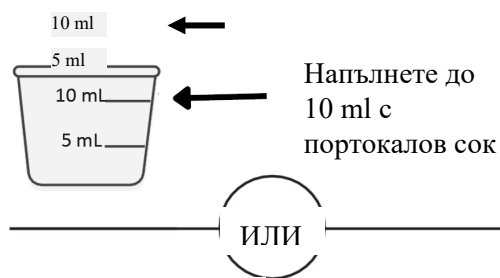
След като сте готови, преминете към стъпки 7, 8 и 9.	
Стъпка 7: Приемете цялата смес Zokinvy: - по време на хранене. - в рамките на около 10 минути след приготвянето. Всяка доза трябва да се смесва и приема в рамките на 10 минути. Сместа трябва да се приготвя само по времето, когато ще бъде консумирана.	ПРИЕТЕТЕ В РАМКИТЕ НА 
Стъпка 8: Ако използвате портокалов сок, изплакнете мерителната чашка, използвана за измерване на портокаловия сок, и я напълнете с 5 ml вода за всяка капсула, смесена с портокалов сок. Ако използвате мека храна, напълнете чиста мерителна чашка с 5 ml вода за всяка капсула, смесена с намачкан банан, кисело мляко или каша от грис.	
Стъпка 9: - Изсипете водата, измерена в стъпка 8, в чашката, използвана за смесване на Zokinvy и портокаловия сок, намачкания банан, киселото мляко или кашата от грис (а). - Внимателно разклатете водата в чашката с въртеливо движение (б). Изпийте водата.	(а) 
	(б) 

Ако се нуждаете от намалена дневна доза Zokinvy

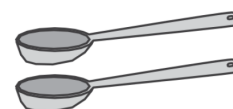
Стъпка 1:

Ако смесвате с портокалов сок, използвайте чиста мерителна чашка и измерете 10 ml портокалов сок.

Ако смесвате с мека храна, отмерете 2 чаени лъжички намачкан банан, кисело мляко или каша от грис.

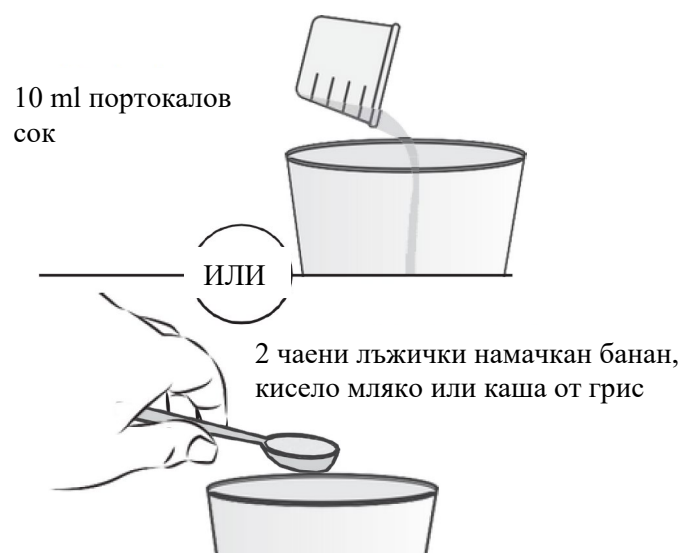


Използвайте 2 чаени лъжички намачкан банан, кисело мляко или каша от грис



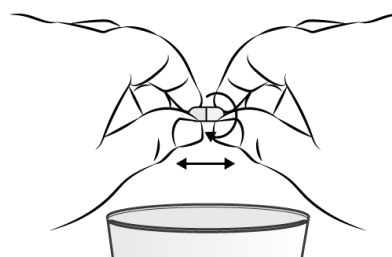
Стъпка 2:

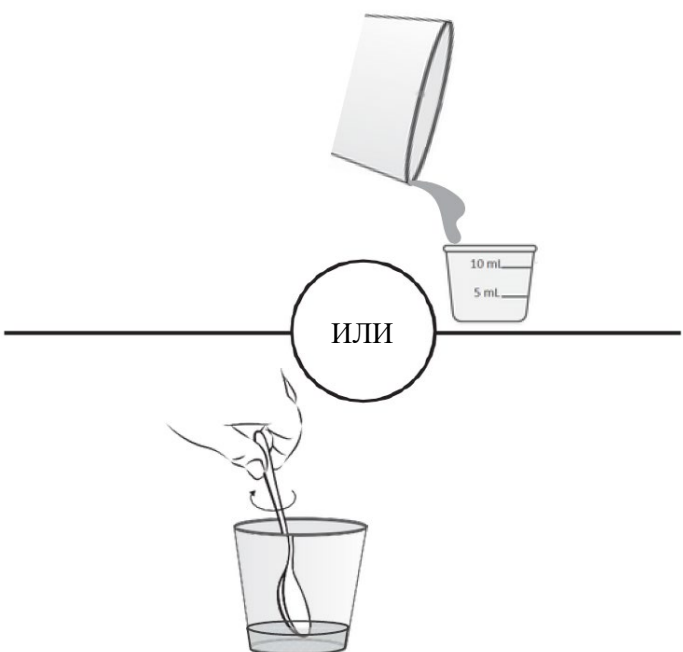
Поставете портокаловия сок, намачкания банан, киселото мляко или кашата от грис, измерени в **стъпка 1**, в чиста чашка за смесване.

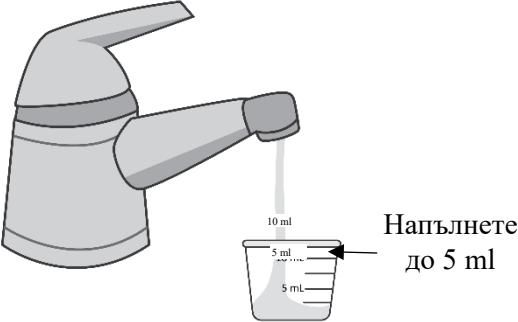
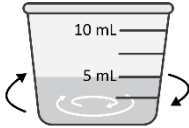


Стъпка 3:

- В зависимост от указанията на Вашия лекар задръжте капсула Zokinvu или от 75 mg, или от 50 mg над чашката, съдържаща портокалов сок, намачкан банан, кисело мляко или каша от грис.
- Хванете капсулата между палеца и показалеца си в двата края.
- Внимателно завъртете и отворете капсулата.



Стъпка 4: Изсипете цялото съдържимо на капсулата в чашата с портокалов сок, намачкан банан, кисело мляко или каша от грис.	
Стъпка 5: С чиста лъжичка смесете добре съдържимото на капсулата с портокаловия сок, намачкания банан, киселото мляко или кашата от грис.	
Стъпка 6: Поставете половината от портокаловия сок и сместа Zokinvy от смесителната чашка в чиста мерителна чашка (5 ml от сместа с портокалов сок или 1 чаена лъжичка от сместа с мека храна).	
Стъпка 7: Приемайте сместа от 5 ml или 1 чаена лъжичка от мерителната чашка: - по време на хранене - до около 10 минути след приготвяне	ПРИЕТЕТЕ В РАМКИТЕ НА 

Всяка доза трябва да се смесва и приема в рамките на 10 минути. Сместа трябва да се приготвя само по времето, когато ще бъде консумирана.	
Стъпка 8: Напълнете мерителната чашка, използвана за прием на сместа с 5 ml вода.	
Стъпка 9: Внимателно разклатете с въртеливо движение водата в чашата. Изпийте водата.	

Пийте много вода, докато приемате Zokinvy

Важно е да се пие много вода и други течности по време на приема на Zokinvy. Това може да помогне за намаляване на проблемите, свързани с диария или повръщане.

Попитайте Вашия лекар за количеството вода или други течности, които трябва да приемате всеки ден.

Вашият лекар ще обсъди с Вас какви течности можете да изпиете, за да сте сигурни, че получавате точното количество течности всеки ден.

Не яжте храни и не пийте сокове, съдържащи грейпфрут, червени боровинки, нар или севилски портокали (известни като кисели или горчиви портокали).

Ако сте приели повече от необходимата доза Zokinvy

Ако сте приели повече от необходимите капсули, трябва да спрете приема на лекарството и да се свържете с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Zokinvy

Ако сте пропуснали да приемете една доза и остават 8 часа или повече до трябващата планирана доза, приемете пропуснатата доза възможно най-скоро с малко храна. Ако до трябващата планирана доза остават по-малко от 8 часа, прескочете пропуснатата доза и възобновете приема на Zokinvy със трябващата планирана доза.

Ако сте спрели приема на Zokinvy

Не спирайте приема на Zokinvy, без да говорите с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции. Уведомете незабавно Вашия лекар, ако:

- имате редовно гадене, повръщане или диария, което води до загуба на апетит, загуба на тегло или обезводняване. Повръщането или диарията са много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души) и могат да доведат до недостиг на електролити, което изисква поддържащи грижи. Вашият лекар може да следи теглото, апетита Ви и количеството храна и течности, които приемате, за да може да установи някои от тези възможни форми на недостиг на електролити.
- усетите замаяност, световъртеж, припаднете или имате промяна в сърдечния ритъм (учестен или неравномерен сърдечен ритъм). Вашият лекар може да направи електрокардиограма (ЕКГ) за проследяване на сърдечния ритъм и ще вземе кръв за измерване на нивата на електролитите.

Незабавно кажете на Вашия лекар, ако забележите някоя от посочените по-горе сериозни нежелани реакции.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- повишени стойности на чернодробните ензими, установени чрез кръвни изследвания, които показват стрес върху черния дроб
- болка в корема
- умора
- запек
- инфекции на синусите или други инфекции на горните дихателни пътища
- намален хемоглобин, установен чрез кръвни изследвания
- намален бикарбонат, установен чрез кръвни изследвания

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- болки в тялото, включително болки в гърба и болки в крайниците
- повишена температура
- понижени нива на натрий, калий, албумин, креатинин, установени чрез кръвни изследвания
- повишени нива на магнезий, установени чрез кръвни изследвания
- кашлица
- отделяне на газове
- обрив
- пруритус (сърбеж на кожата)
- мозъчна исхемия (инсулт)
- главоболие
- хрема
- назална конгестия (запушен нос)
- кръвотечение от носа
- възпалено гърло

- депресия
- периорален дерматит (язви в устата)
- болезнен оток, подобен на цирей, близо до ануса (периректален абсцес)
- пневмония
- грип
- намаляване на броя на кръвните клетки (напр. брой на белите кръвни клетки), установено чрез кръвни изследвания
- изтръпване на ръцете и краката
- замаяност
- дразнене, възпаление или язви на дебелото черво (колит)
- нарушено храносмилане (може да включва усещане за подуване, дискомфорт, усещане за тежест или газове)
- възпаление на лигавицата на стомаха (гастрит)
- кръвене от дебелото черво, ректума или ануса
- суха кожа
- потъмняване на кожата (хиперпигментация)
- болка в гръдния кош
- втрисане
- счупване на зъб

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, Вие давате своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Zokinvy

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zokinvy

- Активното вещество е лонафарниб
Твърди капсули Zokinvy 50 mg: всяка капсула съдържа 50 mg лонафарниб.
Твърди капсули Zokinvy 75 mg: всяка капсула съдържа 75 mg лонафарниб.
- Други съставки:

Капсулно съдържимо: кроскармелоза натрий (вж. точка 2 „Zokinvy съдържа натрий“), магнезиев стеарат, полоксамер, повидон и колоиден безводен силициев диоксид

Състав на капсулата:

Zokinvy 50 mg твърди капсули: желатин, титанов диоксид, жълт железен оксид и слънчогледов лецитин

Zokinvy 75 mg твърди капсули: желатин, титанов диоксид, жълт железен оксид, червен железен оксид и слънчогледов лецитин

Печатно мастило: шеллак, черен железен оксид

Как изглежда Zokinvy и какво съдържа опаковката

Zokinvy 50 mg твърди капсули са непрозрачни жълти твърди капсули, маркирани с „LNF“ и „50“ с черно мастило.

Zokinvy 75 mg твърди капсули са непрозрачни, светлооранжеви твърди капсули, маркирани с „LNF“ и „75“ с черно мастило.

Опаковката – бутилка, съдържа 30 твърди капсули и сушител. Сушителят е в контейнерче, което се намира в бутилката, съдържаща капсулите.

Притежател на разрешението за употреба

TMC Pharma (EU) Limited,
G24A ArcLabs Research & Innovation Centre,
Carriganore,
Waterford,
X91 P20H
Ирландия

Производител

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunner Straße 63/18-19
A-1230 Виена
Австрия

Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 3142
6604 LV, Wijchen
Холандия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба при „извънредни обстоятелства“.

Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за лекарството.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.