

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zokinvy 50 mg σκληρά καψάκια

Zokinvy 75 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Zokinvy 50 mg σκληρά καψάκια

Κάθε καψάκιο περιέχει 50 mg λοναφαρνίμπης.

Zokinvy 75 mg σκληρά καψάκια

Κάθε καψάκιο περιέχει 75 mg λοναφαρνίμπης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο)

Zokinvy 50 mg σκληρά καψάκια

Σκληρό καψάκιο μεγέθους 4 (5 mm x 14 mm), αδιαφανές κίτρινο με τυπωμένες με μαύρο χρώμα τις ενδείξεις «LNF» και «50».

Zokinvy 75 mg σκληρά καψάκια

Σκληρό καψάκιο μεγέθους 3 (6 mm x 16 mm), αδιαφανές ανοιχτό πορτοκαλί με τυπωμένες με μαύρο χρώμα τις ενδείξεις «LNF» και «75».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zokinvy ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας 12 μηνών και άνω με γενετικά επιβεβαιωμένη διάγνωση του συνδρόμου προγηρίας Hutchinson-Gilford ή της προγηροειδούς λαμινοπάθειας ανεπαρκούς στην επεξεργασία που σχετίζεται είτε με ετερόζυγη μετάλλαξη του *LMNA* με συσσώρευση πρωτεϊνών που ομοιάζουν με προγηρίνη είτε με ομόζυγη ή σύνθετη ετερόζυγη μετάλλαξη του *ZMPSTE24*.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρό με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με επιβεβαιωμένα προγηροειδή σύνδρομα ή με σπάνια γενετικά, μεταβολικά σύνδρομα.

Δοσολογία

Δόση έναρξης

Για όλες τις ενδείξεις, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 115 mg/m² δύο φορές ημερησίως. Ο μαθηματικός τύπος Du Bois χρησιμοποιήθηκε σε κλινικές δοκιμές και θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της επιφάνειας του σώματος για τη χορήγηση της δόσης. Όλες οι συνολικές ημερήσιες δόσεις θα πρέπει να στρογγυλοποιούνται στην πλησιέστερη προσαύξηση των 25 mg και να διαιρούνται σε δύο ίσες ή σχεδόν ίσες δόσεις (βλ. Πίνακα 1). Οι δόσεις θα πρέπει να λαμβάνονται με διαφορά περίπου 12 ωρών μεταξύ τους (πρωί και βράδυ).

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δόση έναρξης και δοσολογικό σχήμα για χορήγηση δόσης βάσει επιφάνειας σώματος 115 mg/m²

Επιφάνεια σώματος (m ²)	Συνολική ημερήσια δόση στρογγυλοποιημένη στα πλησιέστερα 25 mg	Πρωινή δόση αριθμός καψακίων		Βραδινή δόση αριθμός καψακίων	
		λοναφαρνίμπη 50 mg	λοναφαρνίμπη 75 mg	λοναφαρνίμπη 50 mg	λοναφαρνίμπη 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	

* Για ασθενείς με επιφάνεια σώματος από 0,30 m² έως 0,38 m², το περιεχόμενο ενός καψακίου των 75 mg πρέπει να αναμιχθεί με 10 mL χυμού πορτοκαλιού. Το ήμισυ του μείγματος (5 mL) ισοδυναμεί με δόση 37,5 mg λοναφαρνίμπης. Η δόση αυτή παρασκευάζεται και καταναλώνεται δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 6.6).

Δόση συντήρησης

Μετά από 4 μήνες θεραπείας με δόση έναρξης 115 mg/m² δύο φορές ημερησίως, η δόση πρέπει να αυξηθεί στη δόση συντήρησης των 150 mg/m² δύο φορές ημερησίως (πρωί και βράδυ). Όλες οι συνολικές ημερήσιες δόσεις θα πρέπει να στρογγυλοποιούνται στην πλησιέστερη προσαύξηση των 25 mg και να διαιρούνται σε δύο ίσες ή σχεδόν ίσες δόσεις (βλ. Πίνακα 2).

Πίνακας 2: Συνιστώμενη δόση συντήρησης και δοσολογικό σχήμα για χορήγηση δόσης βάσει επιφάνειας σώματος 150 mg/m²

Επιφάνεια σώματος (m ²)	Συνολική ημερήσια δόση στρογγυλοποιημένη στα πλησιέστερα 25 mg	Πρωινή δόση αριθμός καψακίων		Βραδινή δόση αριθμός καψακίων	
		λοναφαρνίμπη 50 mg	λοναφαρνίμπη 75 mg	λοναφαρνίμπη 50 mg	λοναφαρνίμπη 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

Παράλειψη δόσης

Εάν παραλειφθεί μια δόση, η δόση θα πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατόν, έως 8 ώρες πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση με τροφή. Εάν απομένουν λιγότερες από 8 ώρες πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση, η δόση που παραλείφθηκε θα πρέπει να παραλειφθεί και το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να συνεχιστεί με την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Ασθενείς που λαμβάνουν δόση έναρξης 115 mg/m² με επιφάνεια σώματος από 0,30 m² έως 0,38 m²
Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν ημερήσια δόση 75 mg (37,5 mg δύο φορές την ημέρα). Το περιεχόμενο ενός καψακίου 75 mg λοναφαρνίμπης θα πρέπει να αναμειχθεί με 10 mL χυμού πορτοκαλιού. Θα καταναλωθεί μόνο το ήμισυ του μείγματος των 10-mL (βλ. παράγραφο 6.6).

Προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με επίμονο έμετο ή/και διάρροια που οδηγεί σε αφυδάτωση ή απώλεια βάρους

Στους ασθενείς που έχουν αυξήσει τη δόση τους σε 150 mg/m² δύο φορές την ημέρα και παρουσιάζουν επαναλαμβανόμενα επεισόδια εμέτου ή/και διάρροιας που οδηγούν σε αφυδάτωση ή απώλεια βάρους (βλ. παράγραφο 4.4), η δόση μπορεί να μειωθεί στη δόση έναρξης των 115 mg/m² δύο φορές την ημέρα. Όλες οι ημερήσιες δόσεις πρέπει να στρογγυλοποιούνται στην πλησιέστερη προσαύξηση των 25 mg και να διαιρούνται σε δύο ίσες ή σχεδόν ίσες δόσεις (βλ. Πίνακα 1).

Πρόληψη ή θεραπεία του εμέτου ή/και της διάρροιας που οδηγεί σε αφυδάτωση ή απώλεια βάρους
Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο πρόληψης ή θεραπείας του εμέτου ή/και της διάρροιας με αντιεμετικό ή/και αντιδιαρροϊκό φαρμακευτικό προϊόν (βλ. παράγραφο 4.4).

Προσαρμογή της δόσης για ασθενείς που παίρνουν ήδη μέτριο αναστολέα του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5)

Κατά την προσθήκη της λοναφαρνίμπης σε ένα υπάρχον θεραπευτικό σχήμα που περιέχει έναν μέτριο αναστολέα του CYP3A, μια χαμηλότερη αρχική δόση λοναφαρνίμπης μπορεί να είναι εύλογη. Εάν ο ταυτόχρονα λαμβανόμενος μέτριος αναστολέας του CYP3A θα διακοπεί, η δόση της λοναφαρνίμπης μπορεί να αυξηθεί (δοσολογία βάσει της επιφάνειας του σώματος).

Προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με γνωστούς δυσλειτουργικούς πολυμορφισμούς του CYP3A4
Η ημερήσια δόση λοναφαρνίμπης του ασθενούς θα πρέπει να μειωθεί κατά 50%, και η μειωμένη ημερήσια δόση θα πρέπει να διαιρεθεί σε δύο ισοδύναμες δόσεις. Κάθε δόση θα πρέπει να

στρογγυλοποιείται στην πλησιέστερη προσαύξηση των 25 mg. Το δοσολογικό σχήμα θα είναι είτε 25 mg δύο φορές ημερησίως, 50 mg δύο φορές ημερησίως ή 75 mg δύο φορές ημερησίως. Οι ασθενείς που λαμβάνουν μειωμένη ημερήσια δόση 50 mg (25 mg δύο φορές ημερησίως) θα πρέπει να αναμιγνύουν το περιεχόμενο ενός καψακίου 50 mg λοναφαρνίμπης με 10 mL χυμού πορτοκαλιού για την επίτευξη της σωστής δόσης. Θα καταναλωθεί μόνο το ήμισυ (5 mL) του μείγματος των 10-mL (βλ. παράγραφο 6.6). Συνιστάται η παρακολούθηση του QTc.

Προσαρμογή της δόσης για ασθενείς που χρειάζονται παρεντερική χορήγηση μιδαζολάμης για χειρουργική επέμβαση

Η ταυτόχρονη χρήση της μιδαζολάμης αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5). Οι ασθενείς που χρήζουν παρεντερικής μιδαζολάμης για χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να διακόπτουν τη λοναφαρνίμπη για 14 ημέρες πριν και για 2 ημέρες μετά τη χορήγηση μιδαζολάμης.

Ειδικές αλληλεπιδράσεις με τρόφιμα και ποτά

Η λοναφαρνίμπη δεν θα πρέπει να λαμβάνεται με τροφές ή χυμούς που περιέχουν γκρέιπφρουτ, μύρτιλλα, ρόδια ή πορτοκάλια Σεβίλλης (π.χ. μαρμελάδα πορτοκαλιού), αλλιώς γνωστά ως ξινά ή πικρά πορτοκάλια (βλ. παράγραφο 4.5). Η λήψη λοναφαρνίμπης με τρόφιμα ή ποτά που περιέχουν αυτά τα φρούτα ή τους χυμούς φρούτων μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη λοναφαρνίμπη.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A ή B κατά Child-Pugh, αντίστοιχα). Η λοναφαρνίμπη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η λοναφαρνίμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Επειδή η λοναφαρνίμπη και ο μεταβολίτης HM21 απεκκρίνονται μόνο σε περιορισμένο βαθμό μέσω των ούρων, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δοσολογία είναι η ίδια σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 12 μηνών και άνω.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λοναφαρνίμπης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 μηνών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Η λοναφαρνίμπη προορίζεται για από του στόματος χρήση. Το καψάκιο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο. Δεν πρέπει να μασώνται τα καψάκια. Κάθε δόση πρέπει να λαμβάνεται με τροφή.

Για τους ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρο το καψάκιο, οι οδηγίες για την ανάμιξη του περιεχομένου του καψακίου με χυμό πορτοκαλιού παρέχονται στην παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε άλλο μέλος της κατηγορίας της φαρνεσυλοτρανσφεράσης ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A4, όπως μιδαζολάμη, ατορβαστατίνη, λοβαστατίνη και σιμβαστατίνη (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 5.2).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηλικία κατά την έναρξη της θεραπείας

Η θεραπεία με λοναφαρνίμπη θα πρέπει να ξεκινά αμέσως μετά την ολοκλήρωση της διάγνωσης. Τα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι το αναμενόμενο όφελος επιβίωσης από τη θεραπεία με λοναφαρνίμπη σε ασθενείς με σύνδρομο προγηρίας Hutchinson-Gilford (HGPS) που ξεκίνησαν τη θεραπεία σε ηλικία 10 ετών ή μεγαλύτερη είναι μικρότερο σε σύγκριση με τους ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία σε μικρότερη ηλικία (βλ. παράγραφο 5.1).

Η έναρξη της θεραπείας με λοναφαρνίμπη σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας θα πρέπει να αντισταθμίζεται με τις ανεπιθύμητες ενέργειες (δηλ. έμετος, ναυτία και διάρροια) κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού και αφυδάτωση

Έχουν αναφερθεί διαταραχές ηλεκτρολυτών (υπερμαγνησιαιμία, υποκαλσιαιμία, υπονατρία) (βλ. παράγραφο 4.8). Η σοβαρότητα των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδίως κατά τους πρώτους 4 μήνες της θεραπείας, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Όταν εκδηλώνονται γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες, η παρακολούθηση του βάρους, της θερμοδίκης κατανάλωσης και της πρόσληψης όγκου υγρών του ασθενούς θα πρέπει να πραγματοποιείται σε τακτική βάση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η εμμένουσα διάρροια μπορεί να προκαλέσει υποογκαιμία, η οποία θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με έγχυση ή από του στόματος.

Οι ασθενείς που εμφανίζουν διάρροια και λαμβάνουν θεραπεία με αντιδιαρροϊκή αγωγή λοπεραμίδης θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αυξημένη έκθεση στη λοπεραμίδα (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς που χρειάζονται παρεντερική χορήγηση μιδαζολάμης για χειρουργική επέμβαση

Η ταυτόχρονη χορήγηση λοναφαρνίμπης και μιδαζολάμης αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5) λόγω του αυξημένου κινδύνου για ακραία καταστολή και αναπνευστική καταστολή. Για τους ασθενείς που χρειάζονται μιδαζολάμη ως συστατικό αναισθησίας για χειρουργική επέμβαση, η θεραπεία με λοναφαρνίμπη θα πρέπει να διακόπτεται για 14 ημέρες πριν και 2 ημέρες μετά τη χορήγηση παρεντερικής μιδαζολάμης.

Παθολογική ηπατική λειτουργία

Έχουν αναφερθεί αυξημένα ηπατικά ένζυμα, όπως ασπαρτική αμινοτρανσφεράση ή αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (βλ. παράγραφο 4.8). Τα σημεία και τα συμπτώματα της μειωμένης ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να αξιολογούνται σε σταθερή βάση. Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να μετράται ετησίως ή κατά την εμφάνιση νέων ή επιδεινούμενων σημείων ή συμπτωμάτων ηπατικής δυσλειτουργίας.

Νεφροτοξικότητα

Η λοναφαρνίμπη προκάλεσε νεφροτοξικότητα σε αρουραίους με κλινικές χημικές μεταβολές και μεταβολές στην ανάλυση ούρων, ενώ οι εκθέσεις στο πλάσμα ήταν περίπου ίσες με την ανθρώπινη δόση (βλ. παράγραφο 5.3). Τα σημεία και τα συμπτώματα της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να αξιολογούνται σε σταθερή βάση. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να μετράται ετησίως ή κατά την έναρξη οποιωνδήποτε νέων ή επιδεινούμενων σημείων ή συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη νεφρική δυσλειτουργία.

Τοξικότητα στον αμφιβληστροειδή

Σε πιθήκους, η λοναφαρνίμη προκαλέσει εξαρτώμενη από τα ραβδία μείωση της όρασης σε συνθήκες χαμηλού φωτισμού, σε εκθέσεις στο πλάσμα παρόμοιες με την ανθρώπινη δόση (βλ. παράγραφο 5.3). Θα πρέπει να πραγματοποιείται οφθαλμολογική αξιολόγηση ετησίως και κατά την έναρξη εμφάνισης τυχόν νέων διαταραχών της όρασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ταυτόχρονη χρήση μέτριων και ισχυρών επαγωγέων του CYP3A

Η ταυτόχρονη χρήση μέτριων και ισχυρών επαγωγέων του CYP3A μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της λοναφαρνίμης και θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του CYP3A

Η ταυτόχρονη χρήση λοναφαρνίμης και ισχυρών αναστολέων του CYP3A αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση ασθενών επαγωγέων του CYP3A

Η ταυτόχρονη χρήση ασθενών επαγωγέων του CYP3A μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της λοναφαρνίμης και θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η χρήση τους είναι αναπόφευκτη, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της λοναφαρνίμης (βλ. παράγραφο 4.5).

Άτομα με γνωστούς δυσλειτουργικούς πολυμορφισμούς στο CYP3A4

Άτομα με γνωστό δυσλειτουργικό πολυμορφισμό στο CYP3A4 θα πρέπει να ξεκινούν τη θεραπεία με το 50% της ενδεικνυόμενης δόσης. Είναι απαραίτητη η παρακολούθηση του QTc (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Άλλα προγηροειδή σύνδρομα

Η λοναφαρνίμη δεν αναμένεται να είναι αποτελεσματική για τη θεραπεία προγηροειδών συνδρόμων που προκαλούνται από μεταλλάξεις σε γονίδια διαφορετικά από το *LMNA* ή το *ZMPSTE24* και λαμινοπαθειών που δεν σχετίζονται με τη συσσώρευση πρωτεϊνών που ομοιάζουν με προγερίνη. Η λοναφαρνίμη δεν αναμένεται να είναι αποτελεσματική στη θεραπεία των ακόλουθων προγηροειδών συνδρόμων: Σύνδρομο Werner, σύνδρομο Bloom, σύνδρομο Rothmund–Thomson, σύνδρομο Cockayne, μελαγχρωματική ξηροδερμία, τριχοθειοδυστροφία και αταξία-τηλαγγειεκτασία.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Το Zokinvy περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η λοναφαρνίμη μεταβολίζεται από τα CYP3A4 και 3A5 και είναι επίσης γνωστό ότι αποτελεί μέτριο αναστολέα του CYP3A4. Ως εκ τούτου, αυτοαναστέλλει τον μεταβολισμό της. Υπάρχει περίπτωση 4-πλάσια αύξηση της C_{max} μετά από πολλαπλές δόσεις λοναφαρνίμης (75 mg δύο φορές ημερησίως για 6 ημέρες) σε σχέση με την εφάπαξ δόση λοναφαρνίμης (75 mg). Με βάση τις τιμές C_{max} και AUC, η συσσώρευση της δραστικής ουσίας σε σταθερή κατάσταση ήταν εμφανής. Το ίδιο ίσχυε και για τον κύριο μεταβολίτη της λοναφαρνίμης, αλλά με μειωμένο μέγεθος.

Η λοναφαρνίμη ως επηρεαζόμενος παράγοντας

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A

Όταν η λοναφαρνίμη συγχρηγήθηκε με κετοконаζόλη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A, σε υγιή ενήλικα άτομα, η κετοконаζόλη (200 mg για 5 δόσεις) αύξησε τη C_{max} της λοναφαρνίμης (εφάπαξ

δόση 50 mg) κατά 3,7 φορές και την AUC κατά 5,3 φορές. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Ως εκ τούτου, η ταυτόχρονη χρήση λοναφαρνίμπης και ισχυρών αναστολέων του CYP3A αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Μέτριοι αναστολείς του CYP3A

Όταν η φλουκοναζόλη (200 mg μία φορά ημερησίως για 4 ημέρες), ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4, προστίθεται σε ένα σχήμα πολλαπλών δόσεων λοναφαρνίμπης (75 mg δύο φορές ημερησίως για 6 ημέρες και στη συνέχεια συγχωρηγείται με φλουκοναζόλη για 4 ημέρες), οι διαφορές στις εκθέσεις της λοναφαρνίμπης δεν θεωρούνται κλινικά σχετικές (καμία μεταβολή στη C_{max} και 1,2 φορές μείωση της AUC). Δεν παρατηρείται περαιτέρω αναστολή πέραν της αυτοανασταλτικής επίδρασης μετά από πολλαπλές δόσεις λοναφαρνίμπης όταν προστίθεται στο σχήμα ο μέτριος αναστολέας του CYP3A4 φλουκοναζόλη. Ωστόσο, η προσθήκη της λοναφαρνίμπης σε ένα υπάρχον σχήμα που περιέχει έναν μέτριο αναστολέα του CYP3A απαιτεί προσοχή και μπορεί να είναι εύλογη μια χαμηλότερη δόση έναρξης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ασθενείς αναστολείς του CYP3A

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων με ασθενή αναστολέα του CYP3A. Δεν θεωρείται απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης. Ωστόσο, εάν η ταυτόχρονη χρήση ενός ασθενούς αναστολέα του CYP3A προκαλεί εμμένουσα τοξικότητα, η δόση της λοναφαρνίμπης θα πρέπει να μειωθεί κατά 50% και συνιστάται η παρακολούθηση του QTc (βλ. παραγράφους 4.2 και 6.6).

Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A

Η συγχωρήγηση εφάπαξ από του στόματος δόσης 50 mg λοναφαρνίμπης (σε συνδυασμό με εφάπαξ από του στόματος δόση 100 mg ριτοναβίρης) μετά από 600 mg ριφαμίνης άπαξ ημερησίως για 8 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της C_{max} της λοναφαρνίμπης κατά 12,5 φορές και της AUC κατά 50 φορές, σε σύγκριση με μονοθεραπεία με ριφαμίνη σε υγιή ενήλικα άτομα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας που να καταδεικνύουν ότι η λοναφαρνίμπη παραμένει αποτελεσματική όταν χορηγείται ταυτόχρονα με έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση της λοναφαρνίμπης και ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A και να αναζητούνται εναλλακτικές θεραπείες (βλ. παράγραφο 4.4).

Μέτριοι επαγωγείς του CYP3A

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με μέτριο επαγωγέα του CYP3A. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας που να καταδεικνύουν ότι η λοναφαρνίμπη παραμένει αποτελεσματική όταν χορηγείται ταυτόχρονα με έναν μέτριο επαγωγέα του CYP3A. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση της λοναφαρνίμπης και ενός μέτριου επαγωγέα του CYP3A και να αναζητούνται εναλλακτικές θεραπείες (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς επαγωγείς του CYP3A

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με ασθενή επαγωγέα του CYP3A. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας που να καταδεικνύουν ότι η λοναφαρνίμπη παραμένει αποτελεσματική όταν χορηγείται ταυτόχρονα με ασθενή επαγωγέα του CYP3A. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση της λοναφαρνίμπης και ενός ασθενούς επαγωγέα του CYP3A και να αναζητούνται εναλλακτικές θεραπείες (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Εάν η συγχωρήγηση με ασθενή επαγωγέα του CYP3A είναι αναπόφευκτη, πρέπει να διατηρείται η τρέχουσα δόση λοναφαρνίμπης. Εάν στον ασθενή δεν έχει ήδη πραγματοποιηθεί κλιμάκωση στη δόση συντήρησης των 150 mg/m² δύο φορές ημερησίως, ο χρόνος της προγραμματισμένης αύξησης της δόσης θα πρέπει να διατηρηθεί.

Τροφές και επιλεγμένοι χυμοί που επηρεάζουν τον μεταβολισμό της λοναφαρνίμπης

Τα γκρέιπφρουτ, τα μύρτιλλα, τα ρόδια και τα πορτοκάλια της Σεβίλλης (π.χ. μαρμελάδα πορτοκαλιού), που είναι γνωστά ως ξινά ή πικρά πορτοκάλια, αναστέλλουν το σύστημα CYP3A. Η λήψη τροφών ή χυμών που περιέχουν αυτά τα φρούτα θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη λήψη λοναφαρνίμης (βλ. παράγραφο 4.2).

Η λοναφαρνίμη ως υπαίτιος παράγοντας

Υποστρώματα του CYP3A4

Η λοναφαρνίμη είναι αναστολέας του CYP3A4. Όταν η λοναφαρνίμη συγχωρηγήθηκε με το υπόστρωμα του CYP3A4 μιδαζολάμη σε υγιή ενήλικα άτομα, η λοναφαρνίμη πολλαπλών δόσεων (100 mg δύο φορές ημερησίως για 5 διαδοχικές ημέρες) αύξησε τη C_{max} της μιδαζολάμης (εφάπαξ από του στόματος δόση 3 mg) κατά 2,8 φορές και την AUC κατά 7,4 φορές. Η αλληλεπίδραση αυτή αυξάνει συνεπώς τον κίνδυνο ακραίας καταστολής και αναπνευστικής καταστολής. Ως εκ τούτου, η ταυτόχρονη χρήση λοναφαρνίμης και μιδαζολάμης αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Οι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης ατορβαστατίνη, λοβαστατίνη και σιμβαστατίνη εξαρτώνται στο σύνολό τους από το CYP3A για τον μεταβολισμό. Η λοναφαρνίμη είναι ένας ισχυρός αναστολέας που βασίζεται στον μηχανισμό του CYP3A *in vivo* και, όταν χορηγείται ταυτόχρονα με ατορβαστατίνη, λοβαστατίνη ή σιμβαστατίνη, η λοναφαρνίμη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των εν λόγω στατινών στο πλάσμα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Ως εκ τούτου, η ταυτόχρονη χρήση λοναφαρνίμης και ατορβαστατίνης, λοβαστατίνης και σιμβαστατίνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Λοπεραμίδη

Όταν η λοναφαρνίμη συγχωρηγήθηκε με λοπεραμίδη σε υγιή ενήλικα άτομα, η χορήγηση πολλαπλών δόσεων λοναφαρνίμης (100 mg δύο φορές ημερησίως για 5 διαδοχικές ημέρες) αύξησε τη C_{max} της λοπεραμίδης (εφάπαξ από του στόματος δόση 2 mg) κατά 3,1 φορές και την AUC κατά 4,0 φορές. Η δόση της λοπεραμίδης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει το 1 mg ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4). Στην περίπτωση που πρόκειται να χορηγηθούν περισσότερα από 1 mg λοπεραμίδης ημερησίως, η δόση θα πρέπει να αυξάνεται με αργό τρόπο με προσοχή, όπως απαιτείται για τη θεραπεία της διάρροιας.

Υποστρώματα του CYP2C19

Όταν η λοναφαρνίμη συγχωρηγήθηκε με το υπόστρωμα του CYP2C19 ομεπραζόλη, σε υγιή ενήλικα άτομα, η χορήγηση πολλαπλών δόσεων λοναφαρνίμης (75 mg δύο φορές ημερησίως για 5 διαδοχικές ημέρες) αύξησε τη C_{max} της ομεπραζόλης (εφάπαξ από του στόματος δόση 40 mg) κατά 28% και την AUC κατά 60%. Οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του CYP2C19 θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, με προσαρμογές της δόσης ανάλογα με τις ανάγκες.

MATE1 και MATE2-K

Με βάση *in vitro* δεδομένα, η λοναφαρνίμη είναι αναστολέας του MATE1/MATE2-K σε κλινικά σημαντικές μέγιστες συστηματικές συγκεντρώσεις και θα μπορούσε δυνητικά να οδηγήσει σε επιτάχυνση κλινικά σημαντικής αλληλεπίδρασης. Επί του παρόντος, το μοναδικό κλινικά σημαντικό υπόστρωμα του MATE1/MATE2-K που έχει προσδιοριστεί είναι η μετοφορμίνη. Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση μετοφορμίνης και λοναφαρνίμης. Εάν απαιτείται μετοφορμίνη, οι κλινικοί ιατροί πρέπει να παρακολουθούν προσεκτικά τον ασθενή για τυχόν αλληλεπιδράσεις με τη λοναφαρνίμη.

Υποστρώματα της p-γλυκοπρωτεΐνης

Όταν η λοναφαρνίμπη συγχωρηγήθηκε με το υπόστρωμα της p-γλυκοπρωτεΐνης, φεξοφenaδίνη, σε υγιή ενήλικα άτομα, η χορήγηση πολλαπλών δόσεων λοναφαρνίμπης (100 mg δύο φορές ημερησίως για 5 διαδοχικές ημέρες) αύξησε τη C_{max} της φεξοφenaδίνης (εφάπαξ από του στόματος δόση 180 mg) κατά 21% και την AUC κατά 24%. Όταν η λοναφαρνίμπη συγχωρηγείται με υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης (π.χ., διγοξίνη, δαβιγατράνη) όπου οι ελάχιστες μεταβολές στη συγκέντρωση μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή-τοξικότητες, πρέπει να παρακολουθούνται οι ανεπιθύμητες ενέργειες και να μειώνεται η δόση του υποστρώματος της P-γλυκοπρωτεΐνης σύμφωνα με την εγκεκριμένη επισήμανση του προϊόντος.

Υποστρώματα OCT1

Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι η λοναφαρνίμπη είναι αναστολέας της OCT1 σε κλινικά συναφείς συστηματικές συγκεντρώσεις. Ωστόσο, η κλινική συνάφεια είναι επί του παρόντος άγνωστη.

Αντισυλληπτικά από του στόματος

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της αλληλεπίδρασης της συγχωρηγούμενης λοναφαρνίμπης και από του στόματος αντισυλληπτικού. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zokinvy και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελική δόση (βλ. παράγραφο 4.6).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zokinvy και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελική δόση. Οι άνδρες με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zokinvy και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελική δόση.

Οι επιδράσεις του Zokinvy στα αντισυλληπτικά στεροειδή δεν έχουν μελετηθεί. Πρέπει να προστεθεί μια μέθοδος φραγμού σε περίπτωση χρήσης συστηματικών στεροειδών για σκοπούς αντισύλληψης.

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της λοναφαρνίμπης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η λοναφαρνίμπη δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η λοναφαρνίμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση της λοναφαρνίμπης στο γάλα (για λεπτομέρειες, βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με τη λοναφαρνίμπη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της λοναφαρνίμπης στη γονιμότητα του ανθρώπου. Σε μελέτες σε ζώα, η λοναφαρνίμπη είχε ως αποτέλεσμα αλλαγές στις αναπαραγωγικές οδούς και την απορρόφηση των αρσενικών και θηλυκών ζώων (βλ. παράγραφο 5.3). Η πιθανή επίδραση της λοναφαρνίμπης στη γονιμότητα του ανθρώπου είναι επί του παρόντος άγνωστη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η λοναφαρνίμπη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μετά τη χορήγηση της λοναφαρνίμπης ενδέχεται να παρατηρηθεί κόπωση (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη της εικόνας ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται συχνότερα είναι: έμετος (86%), διάρροια (78%), αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (64%), αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (50%), μειωμένη όρεξη (41%), ναυτία (38%), κοιλιακό άλγος (35%), κόπωση (29%), μειωμένο βάρος (27%), δυσκοιλιότητα (18%) και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (11%). Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν εντός των πρώτων 4 εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας και γενικά μειώθηκαν σταθερά με την αύξηση της διάρκειας της θεραπείας.

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (3,6%), αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (3,6%), ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (3,2%), πυρεξία (1,6%) και αφυδάτωση (1,6%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται στις κλινικές δοκιμές παρουσιάζονται στον πίνακα 3 ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και προτιμώμενο όρο. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Για κάθε κατηγορία συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα συχνότητα εμφάνισης σε κάθε κατηγορία/οργανικό σύστημα.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Λοίμωξη Ρινίτιδα Γαστρεντερίτιδα Γρίπη Στοματικά έλκη Περιεδρικό απόστημα Πνευμονία Παραρρινοκολπίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων μειωμένος
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Όρεξη μειωμένη Σωματικό βάρος μειωμένο	Αφυδάτωση Υπερμαγνησιαιμία Υποκαλιαιμία Υπολευκωματιναιμία Υπονατρία
Ψυχιατρικές διαταραχές		Καταθλιπτική διάθεση

Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο Κεφαλαλγία Ζάλη Παραίσθησία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βήχας Επίσταξη Λαρυγγικό/στοματοφαρυγγικό άλγος Ρινική συμφόρηση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Έμετος Διάρροια Ναυτία Κοιλιακό άλγος ^α Δυσκοιλιότητα	Μετεωρισμός Κολίτιδα Δυσπεψία Γαστρίτιδα Αιμορραγία του κατώτερου γαστρεντερικού
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη Διττανθρακικά αίματος μειωμένα	Κρεατινίνη αίματος μειωμένη
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα Κνησμός Ξηροδερμία Υπερμελάγχρωση του δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυοσκελετικός πόνος Οσφυαλγία Πόνος στα άκρα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Πυρετός Θωρακικό άλγος Ρίγη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Κάταγμα δοντιού

^α Το κοιλιακό άλγος περιλαμβάνει το κοιλιακό άλγος και το άλγος της άνω κοιλιακής χώρας

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού (έμετος [85,7%], διάρροια [77,8%], ναυτία [38,1%]) ήταν οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Από τους ασθενείς με έμετο σχετιζόμενο με τη θεραπεία, 29 (53,7%) ασθενείς εμφάνισαν έμετο Βαθμού 1 (δεν απαιτείται παρέμβαση) και 25 (46,3%) έμετο Βαθμού 2 (οριζόμενος ως ανάγκη ενδοφλέβιας ενυδάτωσης σε εξωτερικά ιατρεία, ανάγκη ιατρικής παρέμβασης). Από τους εν λόγω ασθενείς με ναυτία σχετιζόμενη με τη θεραπεία, 23 (95,8%) εμφάνισαν ναυτία Βαθμού 1 (ορίζεται ως απώλεια της όρεξης χωρίς μεταβολή των διατροφικών συνηθειών) και 1 (4,2%) είχε ναυτία Βαθμού 2 (που ορίζεται ως η από του στόματος μειωμένη πρόσληψη χωρίς σημαντική απώλεια βάρους, αφυδάτωση ή υποσιτισμό). Κατά τους πρώτους 4 μήνες θεραπείας στη μελέτη ProLon1, 19 (67,9%) ασθενείς εμφάνισαν έμετο και 10 (35,7%) ασθενείς είχαν ναυτία. Έως το τέλος της θεραπείας, 4 ασθενείς (14,3%) χρειάστηκαν αντιεμετικά ή φάρμακα κατά της ναυτίας (βλ. παράγραφο 4.4). Συνολικά 4 ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία, κυρίως λόγω ναυτίας ή εμέτου.

Οι περισσότεροι ασθενείς με σχετιζόμενη με τη θεραπεία διάρροια (περίπου το 94%) εμφάνισαν ήπια ή μέτρια διάρροια, 38 (77,6%) ασθενείς ανέφεραν σχετιζόμενη με τη θεραπεία διάρροια Βαθμού 1 (ορίζεται ως αύξηση μικρότερη από 4 κενώσεις την ημέρα σε σχέση με την έναρξη της μελέτης) και 8 (16,3%) ασθενείς Βαθμού 2 (ορίζεται ως αύξηση 4 έως 6 κενώσεων την ημέρα σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, με περιορισμό των λειτουργικών καθημερινών δραστηριοτήτων). Τρεις (6,1%)

ασθενείς ανέφεραν διάρροια Βαθμού 3 (οριζόμενη ως αύξηση κατά 7 ή περισσότερες κενώσεις την ημέρα σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, ένδειξη νοσηλείας, σοβαρή αύξηση των εκκρίσεων της στομίας σε σύγκριση με την έναρξη της μελέτης, με περιορισμό των καθημερινών δραστηριοτήτων αυτοφροντίδας). Κατά τους πρώτους 4 μήνες θεραπείας στο ProLon1, 23 (82,1%) ασθενείς είχαν διάρροια. Έως το τέλος της θεραπείας, 3 (10,7%) ασθενείς είχαν διάρροια. Δώδεκα (42,9%) ασθενείς έλαβαν θεραπεία με λοπεραμίδη.

Διαταραχές ηλεκτρολυτών

Διαταραχές ηλεκτρολυτών (υπερμαγνησιαιμία, υποκαλσιαιμία, υπονατρία) παρατηρήθηκαν σε 4 (6,3%) ασθενείς. Από τους 2 ασθενείς που εμφάνισαν υπερμαγνησιαιμία, 2 (100%) ασθενείς είχαν υπερμαγνησιαιμία Βαθμού 1 (οριζόμενη ως > ανώτερο φυσιολογικό όριο [ULN] έως 3,0 mg/dL, >ULN έως 1,23 mmol/L). Από τους 2 ασθενείς που παρουσίασαν υποκαλσιαιμία, 1 ασθενής (50%) εμφάνισε υποκαλσιαιμία Βαθμού 1 (οριζόμενη ως < κατώτερο φυσιολογικό όριο [LLN] έως 3,0 mmol/L) και 1 ασθενής (50%) εμφάνισε υποκαλσιαιμία Βαθμού 3 (οριζόμενη ως <3,0 έως 2,5 mmol/L, ένδειξη νοσηλείας). Από τους 1 ασθενείς που εκδήλωσαν υπονατρία, 1 (100%) ασθενής παρουσίασε υπονατρία Βαθμού 1 (οριζόμενη ως <LLN έως 130 mmol/L). Αφυδάτωση παρατηρήθηκε σε 3 ασθενείς (4,8%). Από τους 3 ασθενείς που εμφάνισαν αφυδάτωση, 1 (33,3%) ασθενής παρουσίασε αφυδάτωση Βαθμού 1 (που ορίζεται ως ένδειξη για από του στόματος χορήγηση αυξημένης ποσότητας υγρών, ξηρότητα βλεννογόνων, μειωμένη σπαργή του δέρματος) και 2 (66,7%) ασθενείς εμφάνισαν αφυδάτωση Βαθμού 2 (ορίζεται ως ένδειξη ενδοφλέβιας χορήγησης υγρών).

Αυξημένη αμινοτρανσφεράση

Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης καταγράφηκε για 14 ασθενείς (50,0% των ασθενών) που συμμετείχαν στη μελέτη ProLon1. Από τους ασθενείς με αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, 11 (78,6%) ασθενείς παρουσίασαν αύξηση Βαθμού 1 (που ορίζεται ως τιμή μεγαλύτερη από ULN έως 3,0 φορές την ULN εάν η αρχική τιμή ήταν φυσιολογική· 1,5 έως 3,0 φορές την αρχική τιμή εάν η αρχική τιμή ήταν μη φυσιολογική), 1 (7,1%) ασθενής παρουσίασε αύξηση Βαθμού 2 (που ορίζεται ως >3,0 έως 5,0 φορές την ULN εάν η αρχική τιμή ήταν φυσιολογική· >3,0 έως 5,0 φορές την αρχική τιμή εάν η αρχική τιμή ήταν μη φυσιολογική) και 2 (14,3%) ασθενείς παρουσίασαν αύξηση Βαθμού 3 (που ορίζεται ως >5,0 έως 20,0 x ULN εάν η αρχική τιμή ήταν φυσιολογική· >5,0 έως 20,0 x την αρχική τιμή εάν η αρχική τιμή ήταν μη φυσιολογική).

Αυξημένη ασπάρτική αμινοτρανσφεράση καταγράφηκε για 18 ασθενείς (64,3%) που συμμετείχαν στη μελέτη ProLon1. Από αυτούς τους ασθενείς, 17 (94,4%) ασθενείς παρουσίασαν αύξηση Βαθμού 1 (μεγαλύτερη από την ULN έως 3,0 φορές την ULN εάν η αρχική τιμή ήταν φυσιολογική· 1,5 έως 3,0 φορές την αρχική τιμή εάν η αρχική τιμή ήταν μη φυσιολογική) και 1 (5,6%) ασθενής παρουσίασε αύξηση Βαθμού 3 (που ορίστηκε ως >5,0 έως 20,0 x ULN εάν η αρχική τιμή ήταν φυσιολογική· >5,0 έως 20,0 x την αρχική τιμή εάν η αρχική τιμή ήταν μη φυσιολογική).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας, θα πρέπει να παρέχεται υποστηρικτική ιατρική φροντίδα, όπως ενδείκνυται κλινικά, συμπεριλαμβανομένης της υποκατάστασης των υγρών για την αποφυγή της διαταραχής του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών και της στενής παρακολούθησης των ζωτικών σημείων. Δεν υπάρχει αντίδοτο στη λοναφαρνίμη για την αναστροφή της υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα προϊόντα της πεπτικής οδού και του μεταβολισμού, Διάφορα προϊόντα της πεπτικής οδού και του μεταβολισμού, κωδικός ATC: A16AX20

Μηχανισμός δράσης

Η λοναφαρνίμπη είναι ένας τροποποιητικός της νόσου παράγοντας που προλαμβάνει τη φαρνεσυλίωση και, ως εκ τούτου, μειώνει τη συσσώρευση μη φυσιολογικής προγηρίνης και πρωτεϊνών που ομοιάζουν με προγηρίνη στην εσωτερική πυρηνική μεμβράνη του κυττάρου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη διατήρηση της ακεραιότητας και της φυσιολογικής λειτουργίας των κυττάρων. Η συσσώρευση προγηρίνης και πρωτεϊνών που ομοιάζουν με προγηρίνη στα κύτταρα εντός των τοιχωμάτων των μεγάλων αιμοφόρων αγγείων προκαλεί φλεγμονή και ίνωση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της λοναφαρνίμπης έχουν αξιολογηθεί σε δύο μελέτες Φάσης 2 (ProLon1 και ProLon2). Και οι δύο μελέτες ήταν μονοκεντρικές, ανοιχτής επισημάνσης δοκιμές ενός σκέλους, οι οποίες αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της λοναφαρνίμπης σε ασθενείς με HGPS ή ανεπαρκή στην επεξεργασία προγηροειδή λαμινοπάθεια που έχουν επιβεβαιωθεί γενετικά. Η ανάλυση διενεργήθηκε συνδυάζοντας τις μελέτες σε μια συγκεντρωτική ανάλυση για την αξιολόγηση των διαφορών στην επιβίωση μεταξύ των ασθενών με HGPS που έλαβαν θεραπεία με λοναφαρνίμπη και εκείνων που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με λοναφαρνίμπη. Οι αναλύσεις επιβίωσης διενεργήθηκαν στα 1, 2 και 3 έτη βάσει της περιόδου μονοθεραπείας με λοναφαρνίμπη είτε στο ProLon1 είτε στο ProLon2 και με χρήση της κατάστασης ζωτικών σημείων κατά την 1η Αυγούστου 2021, η οποία αποκαλείται άλλως «τελευταία παρακολούθηση».

Στη μελέτη ProLon1 συμμετείχαν 28 ασθενείς (26 ασθενείς με κλασικό HGPS, 1 ασθενής με μη κλασικό HGPS και 1 ασθενής με προγηροειδή λαμινοπάθεια με ετερόζυγη μετάλλαξη του *LMNA* με συσσώρευση πρωτεϊνών που ομοιάζουν με προγηρίνη). Οι ασθενείς έλαβαν λοναφαρνίμπη σε διάστημα 24 έως 30 μηνών. Οι ασθενείς ξεκίνησαν θεραπεία με λοναφαρνίμπη 115 mg/m² δύο φορές ημερησίως. Μετά από 4 μήνες θεραπείας, οι ασθενείς με ανοχή στη θεραπεία υποβλήθηκαν σε αύξηση της δόσης στα 150 mg/m² δύο φορές ημερησίως. Από τους 28 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, 27 ασθενείς με HGPS (16 γυναίκες, 11 άνδρες) συμπεριλήφθηκαν στην αξιολόγηση επιβίωσης. Η διάμεση ηλικία κατά την έναρξη της θεραπείας για τους 27 ασθενείς ήταν 7,5 έτη (εύρος: 3 έως 16 έτη). Κατά την έναρξη της μελέτης όλοι οι ασθενείς ήταν ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Στη μελέτη ProLon2 συμμετείχαν 35 ασθενείς (34 ασθενείς με κλασικό HGPS και 1 ασθενής με μη κλασικό HGPS). Οι ασθενείς έλαβαν λοναφαρνίμπη σε διάστημα 12 έως 36 μηνών. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με λοναφαρνίμπη 150 mg/m² δύο φορές ημερησίως. Και οι 35 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συμπεριλήφθηκαν στην αξιολόγηση επιβίωσης. Η διάμεση ηλικία κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν τα 6,0 έτη (εύρος: 2 έως 17 έτη). Κατά την έναρξη της μελέτης όλοι οι ασθενείς ήταν ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Από τους 63 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ProLon1 και στη μελέτη ProLon2, 15 (24%) χρειάστηκαν κάποια μορφή προσαρμογής της δοσολογίας. Ένας (2%) ασθενής διέκοψε τη θεραπεία, 11 (17%) ασθενείς διέκοψαν τη δόση και 3 (5%) ασθενείς μείωσαν τη δόση. Για 10 ασθενείς (10/63, 16%), απαιτήθηκε η λήψη μέτρων λόγω γαστρεντερικών διαταραχών, μια γνωστή και συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της λοναφαρνίμπης.

Η αναδρομική ανάλυση της επιβίωσης διάρκειας 3-ετών βασίστηκε στα δεδομένα θνησιμότητας από 62 ασθενείς με HGPS (27 ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία στη μελέτη ProLon1 και 35 ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία στη μελέτη ProLon2) οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με λοναφαρνίμπη, καθώς και σε δεδομένα από αντίστοιχους ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία σε ξεχωριστή κοόρτη φυσικού ιστορικού.

Η μέση διάρκεια ζωής των ασθενών με HGPS που έλαβαν θεραπεία με λοναφαρνίμη αυξήθηκε κατά μέσο όρο κατά 0,44 έως 0,47 έτη (με και χωρίς προσαρμογή ανάλογα με την ηλικία κατά την έναρξη της θεραπείας, αντίστοιχα) κατά τα 3 πρώτα έτη παρακολούθησης. Ωστόσο, λόγω της αβεβαιότητας των διαθέσιμων δεδομένων, ο χρόνος αυτός μπορεί να είναι έως και 2,4 μήνες.

Κατά την τελευταία περίοδο παρακολούθησης (δηλαδή την 1η Αυγούστου 2021), η μέση διάρκεια ζωής των ασθενών με HGPS που έλαβαν θεραπεία με λοναφαρνίμη αυξήθηκε κατά μέσο όρο κατά 4,3 έτη. Λόγω των περιορισμένων πληροφοριών που περιέχονται στα σύνολα δεδομένων, η διάρκεια αυτή μπορεί να φτάσει έως και τα 2,6 έτη. Τα αποτελέσματα για την τελευταία περίοδο παρακολούθησης θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, καθώς οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πρόσθετες (δυναμικά επωφελείς) θεραπείες.

Η περίληψη της ανάλυσης επιβίωσης παρέχεται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Σύνοψη της ανάλυσης επιβίωσης για ασθενείς με σύνδρομο προγηρίας Hutchinson-Gilford (θεραπεία με λοναφαρνίμη έναντι εξωτερικής κούρτης φυσικού ιστορικού)

	Διαφορά στο RMST* σε έτη (95%-CI)	Αναλογία κινδύνου* (95%-CI)
Τριετής παρακολούθηση	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
τελευταία παρακολούθηση (1η Αυγούστου 2021)	4,338 (2,551, 6,126) P1+P2	0,28 (0,154, 0,521) P1+P2
Παρακολούθηση 2 ετών	0,237 (0,074, 0,401) P1+P2	0,29 (0,097, 0,838) P1+P2
Παρακολούθηση 1 έτους	0,094 (0,034, 0,154) P1+P2	0,20 (0,054, 0,732) P1+P2

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, P1 = ProLon1, P2 = ProLon2, RMST = περιορισμένος μέσος χρόνος επιβίωσης

27 ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη ProLon1 και 35 ασθενείς στη μελέτη ProLon2.

* Οι εκτιμήσεις βασίζονται στην εξής αντιστοιχισή: για κάθε ασθενή υπό θεραπεία με λοναφαρνίμη επιλέχθηκε τυχαία ένας ασθενής ίδιου φύλου και από την ίδια ήπειρο που δεν έλαβε θεραπεία. Οι ασθενείς υπό θεραπεία με λοναφαρνίμη αντιστοιχίστηκαν διαδοχικά ξεκινώντας από τον ασθενή υπό θεραπεία με λοναφαρνίμη με τη μεγαλύτερη ηλικία κατά την έναρξη έως τον νεότερο. Η ηλικία κατά την έναρξη της θεραπείας του ασθενούς που δεν έλαβε θεραπεία καθορίστηκε σε σχέση με την ηλικία του ασθενούς υπό θεραπεία με λοναφαρνίμη με τον οποίο αντιστοιχίστηκε. Εάν ένας ασθενής που δεν έλαβε θεραπεία είχε υποβληθεί σε πιο μακροχρόνια παρακολούθηση από τον ασθενή που έλαβε θεραπεία με λοναφαρνίμη στο αντιστοιχισμένο ζεύγος, η εν λόγω παρακολούθηση περιορίστηκε με βάση τη διάρκεια της παρακολούθησης του ασθενούς που έλαβε θεραπεία με λοναφαρνίμη. Η ανάλυση παλινδρόμησης RMST και η ανάλυση παλινδρόμησης αναλογικών κινδύνων κατά Cox για την αναλογία κινδύνου είχε ως παράγοντες διαστρωμάτωσης το φύλο και την ήπειρο και ως συμμεταβλητή την ηλικία κατά την έναρξη της θεραπείας.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατό να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί. Η λοναφαρνίμη απορροφάται μέσω της στοματικής οδού. Ο διάμεσος χρόνος έως την επίτευξη της μέγιστης ανώτατης συγκέντρωσης (t_{max}) ήταν 2 έως 4 ώρες. Μετά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων λοναφαρνίμης (100 mg δύο φορές την ημέρα για 5 ημέρες) σε υγιείς εθελοντές, η μέση μέγιστη συγκέντρωση ήταν 964 ng/mL που παρατηρήθηκε σε διάμεσο χρόνο 4 ωρών (εύρος 2 έως 5 ώρες).

Σε υγιείς εθελοντές, η έκθεση μετά από εφάπαξ χορηγούμενη από το στόμα δόση 75 mg λοναφαρνίμπης λαμβανόμενη ως ακέραιο καψάκιο συγκρίθηκε με την έκθεση μετά από εφάπαξ χορηγούμενη από το στόμα δόση 75 mg λοναφαρνίμπης, ως περιεχόμενο καψακίου αναμειγμένο με χυμό πορτοκαλιού (για οδηγίες σχετικά με την ανάμειξη του περιεχομένου του καψακίου με χυμό πορτοκαλιού, βλ. παράγραφο 6.6). Όταν το περιεχόμενο του καψακίου αναμείχθηκε με χυμό πορτοκαλιού, η C_{max} της λοναφαρνίμπης μειώθηκε κατά 9% και η AUC μειώθηκε κατά 8% σε σύγκριση με τη χορήγηση φαρμάκου ως ακέραιο καψάκιο.

Σε υγιείς εθελοντές, μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 100 mg λοναφαρνίμπης, η τροφή μείωσε την απορρόφηση της λοναφαρνίμπης και η σχετική από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα υπό συνθήκες σίτισης σε σύγκριση με τις συνθήκες νηστείας ήταν 48% και 77% με βάση τη C_{max} και την AUC, αντίστοιχα. Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων λοναφαρνίμπης με τροφή σε υγιή ενήλικα άτομα δεν είχε σημαντική επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα και είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερη μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων (~16%).

Σε υγιείς εθελοντές, ο λόγος συσσώρευσης εκτιμάται ότι είναι 4,46 για την AUC_{TAU}/AUC_{0-12} και 3,36 για την C_{max} .

Η μεταβλητότητα εντός του ατόμου είναι 20,79% για την C_{max} και 21,13% για την AUC_{TAU} και η μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων είναι 36,92% για την C_{max} και 50,75% για την AUC_{TAU} .

Κατανομή

Η *in vitro* δέσμευση της λοναφαρνίμπης στις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν $\geq 99\%$ εντός του εύρους συγκέντρωσης από 0,5 έως 40,0 μικρογραμμάρια/mL. Η αναλογία αίματος/πλάσματος ήταν 0,992 έως 1,56.

Η λοναφαρνίμπη παρουσιάζει χρονοεξαρτώμενη φαρμακοκινητική. Μελέτες σύγκρισης σε υγιείς ενήλικες εθελοντές με εφάπαξ δόση 75 mg λοναφαρνίμπης έως 75 mg λοναφαρνίμπης δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες δείχνει ότι ο εμφανής όγκος κατανομής της λοναφαρνίμπης μειώνεται κατά 60% (242 L και 97,4 L, αντίστοιχα) μετά από πολλαπλές δόσεις λοναφαρνίμπης για 5 ημέρες.

Βιομετασχηματισμός

Η λοναφαρνίμπη μεταβολίζεται εκτενώς μέσω του ήπατος. Η λοναφαρνίμπη αναλογεί στο 50% έως 57% της κατατμηθείσας ραδιενέργειας στο πλάσμα. Συνολική ανάκτηση πλάσματος για τους δύο υπό εξέταση μεταβολίτες: HM17 (15,1%) και HM21 (13,9%). Ως εκ τούτου, ανακτήθηκε συνολικό ποσοστό 79% έως 86% της ραδιενέργειας στο πλάσμα. Οι συχνές μεταβολικές οδοί περιλάμβαναν οξείδωση, αφυδρογόνωση και συνδυασμούς αυτών των δύο διεργασιών. Οι περισσότεροι μεταβολίτες προέκυψαν από δομικές αλλαγές στην αντίστοιχη δακτυλιοειδή περιοχή της λοναφαρνίμπης που περιέχει πιπεριδίνη.

Το HM21 είναι ο φαρμακολογικά δραστικός μεταβολίτης. Μετά την από του στόματος χορήγηση 100 mg λοναφαρνίμπης δύο φορές την ημέρα για 5 ημέρες, ο HM21 έχει μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα 94,8 ng/mL περίπου, η οποία επιτυγχάνεται μετά από 4 ώρες περίπου (εύρος: 3 έως 6), με AUC_{TAU} 864 ng·h/mL. Μετά την από του στόματος χορήγηση 75 mg λοναφαρνίμπης δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες, το HM21 έχει μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα 82,1 ng/mL μετά από περίπου 3 ώρες (εύρος: 3 έως 5), με AUC_{TAU} 767 ng·h/mL.

Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* υποδεικνύουν ότι τα CYP3A4 και CYP3A5 είναι κυρίως υπεύθυνα για τον οξειδωτικό μεταβολισμό της λοναφαρνίμπης και ότι η λοναφαρνίμπη είναι ένα ευαίσθητο *in vivo* υπόστρωμα του CYP3A4.

Είκοσι ένας μεταβολίτες χαρακτηρίστηκαν/ταυτοποιήθηκαν στα ούρα και στα κόπρανα. Κανένας από τους μη χαρακτηρισμένους μεταβολίτες δεν αντιπροσώπευε ποσοστό μεγαλύτερο από 5% της δόσης.

Μεταφορείς

Βάσει των *in vitro* δεδομένων, η λοναφαρνίμπη είναι πιθανότατα υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης και όχι υπόστρωμα των BCRP, OCT1, OATP1B1 και OATP1B3.

Αποβολή

Μια δοκιμή απορρόφησης, μεταβολισμού και απέκκρισης του A ¹⁴C που διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές μετά από χορήγηση μίας δόσης λοναφαρνίμπης έδειξε ότι η ραδιενέργεια που προέρχεται από το φάρμακο απεκκρίνεται κυρίως μέσω των κοπράνων. Η μέση αθροιστική απέκκριση της ραδιενέργειας ήταν 61% στα κόπρανα και λιγότερο από 1% στα ούρα έως και 24 ώρες μετά τη δόση (η συνολική ανάκτηση ήταν ~62% στη μελέτη ισοζυγίου μάζας).

Η λοναφαρνίμπη παρουσιάζει χρονοεξαρτώμενη φαρμακοκινητική. Οι μελέτες σύγκρισης σε υγιείς ενήλικες εθελοντές της εφάπαξ δόσης 75 mg λοναφαρνίμπης έως 75 mg λοναφαρνίμπης δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες δείχνει ότι η κάθαρση της λοναφαρνίμπης μειώθηκε κατά 75% (48,2 L/h και 12,1 L/h, αντίστοιχα) και ότι ο χρόνος t_{1/2} αυξήθηκε κατά 60% (3,5 h έναντι 5,6 h, αντίστοιχα) μετά από τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων λοναφαρνίμπης για 5 ημέρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Η λοναφαρνίμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Η συγχορήγηση μίας εφάπαξ από του στόματος δόσης 50 mg λοναφαρνίμπης (σε συνδυασμό με μία εφάπαξ από του στόματος δόση 100 mg ριτοναβίρης) σε άτομα με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία κατέδειξε παρόμοια έκθεση στη λοναφαρνίμπη σε σχέση με την αντίστοιχη φυσιολογική ομάδα ελέγχου (φυσιολογική ηπατική λειτουργία). Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Η λοναφαρνίμπη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3) λόγω του προβλεπόμενου ζητήματος της ασφάλειας της μη αντιστάθμισης που οφείλεται στον κίνδυνο διάρροιας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Η λοναφαρνίμπη (και κατά πάσα πιθανότητα ο HM21) μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ. Ως εκ τούτου, η μειωμένη ηπατική λειτουργία θα οδηγήσει κατά πάσα πιθανότητα σε αύξηση της έκθεσης στη λοναφαρνίμπη (η επίδραση στον HM21 είναι άγνωστη) (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η λοναφαρνίμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). Η λοναφαρνίμπη και ο HM21 απεκκρίνονται μόνο σε περιορισμένο βαθμό μέσω των ούρων. Ως εκ τούτου, δεν αναμένεται ότι η νεφρική δυσλειτουργία θα επηρεάσει την έκθεση στη λοναφαρνίμπη και τον HM21.

Φύλο

Σε υγιείς εθελοντές, μετά από μία εφάπαξ από του στόματος δόση 100 mg λοναφαρνίμπης, τα φαρμακοκινητικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η έκθεση στη λοναφαρνίμπη (AUC_{0-inf}) είναι υψηλότερη σε γυναίκες ασθενείς (44% υψηλότερη) σε σύγκριση με τους άνδρες. Το φύλο είχε μικρότερη επίδραση (26%) στη C_{max} σε σύγκριση με την AUC_{0-inf}.

Ηλικία

Σε υγιείς εθελοντές, μετά από μία εφάπαξ από του στόματος χορηγούμενη δόση 100 mg λοναφαρνίμπης, τα φαρμακοκινητικά δεδομένα δείχνουν ότι η έκθεση στη λοναφαρνίμπη (AUC_{0-inf}) είναι υψηλότερη σε ηλικιωμένους ασθενείς (59% υψηλότερη στους ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω) σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς ηλικίας 18 έως 45 ετών. Η ηλικία είχε μικρότερη επίδραση (27%) στη C_{max} σε σύγκριση με την AUC_{0-inf}.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η λοναφαρνίμπη δεν είχε καμία επίδραση στο διάστημα QT ή QTc σε ινδικά χοιρίδια και δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) σε πιθήκους. Η λοναφαρνίμπη

προκάλεσε μέτριες και μεμονωμένες επιδράσεις στο διάστημα QT του ΗΚΓ σε αρουραίους, σε εκτιμώμενες εκθέσεις παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στους ανθρώπους.

Δεν ήταν δυνατόν να τεκμηριωθεί επίπεδο μη παρατηρούμενης ανεπιθύμητης ενέργειας (NOAEL) σε μελέτες διάρκειας έως 1 έτους σε πιθήκους. Συστημική τοξικότητα παρατηρήθηκε σε μελέτες τοξικότητας 3 μηνών και 1 έτους που διενεργήθηκαν σε αρουραίους και πιθήκους μετά από επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση λοναφαρνίμπης σε δόσεις ≥ 30 και ≥ 10 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα. Οι δόσεις αυτές αντιστοιχούν σε εκθέσεις χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρούνται σε ασθενείς. Τα ευρήματα τοξικότητας περιλάμβαναν καταστολή του μυελού των οστών, τοξικότητα στους όρχεις και λεμφοειδή τοξικότητα σε αρουραίους και πιθήκους, νεφρικές αλλαγές σε αρουραίους (σχηματισμός κενотоπιών, μεταλλοποίηση και νέκρωση των εσωτερικών νεφρικών μυελών) και διάρροια και ηλεκτροαμφιβληστροειδογραφικές αλλαγές σε πιθήκους. Σε μια μελέτη τοξικότητας διάρκειας 3 μηνών σε πιθήκους, παρατηρήθηκε οξεία νοσηρότητα λόγω αιμορραγίας σε πολλαπλά όργανα σε μικρό αριθμό πιθήκων στους οποίους χορηγήθηκαν 60 mg/kg/ημέρα, ποσοστό που αντιστοιχεί σε εκθέσεις παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται στον άνθρωπο (150 mg/m² δύο φορές την ημέρα). Σε μελέτες τοξικότητας σε πιθήκους, παρατηρήθηκαν οφθαλμικά ευρήματα μονοκυτταρικής νέκρωσης των φωτουποδοχέων του αμφιβληστροειδούς σε δόσεις ≥ 40 mg/kg/ημέρα. Σε μια μελέτη παρακολούθησης διάρκειας 3 μηνών, παρατηρήθηκαν αλλαγές στο ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα σε δόσεις ≥ 15 mg/kg/ημέρα, συμπεριλαμβανομένων σημαντικών αλλαγών στο εύρος σκοτοπικής όρασης στα 60 mg/kg/ημέρα, οι οποίες υποδεικνύουν διαταραχή των ραβδοκυττάρων και δυσλειτουργία της νυχτερινής όρασης. Το NOAEL για την οφθαλμική τοξικότητα της λοναφαρνίμπης θεωρήθηκε ότι είναι 20 mg/kg/ημέρα, που αντιστοιχεί σε εκθέσεις παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται στον άνθρωπο (με 150 mg/m² δύο φορές την ημέρα).

Η λοναφαρνίμπη αύξησε την απώλεια πριν και μετά την εμφύτευση και μείωσε τον αριθμό των ζώντων εμβρύων σε θηλυκούς ποντικούς σε δόσεις ≥ 30 mg/kg/ημέρα. Σε αυτό το επίπεδο δόσης παρατηρήθηκαν επίσης μειωμένο σωματικό βάρος της μητέρας και χαμηλότερο σωματικό βάρος του εμβρύου. Το NOAEL για την τοξικότητα της μητέρας και τα νεογνά F1 θεωρήθηκε ότι είναι 10 mg/kg/ημέρα, με εκτιμώμενο επίπεδο έκθεσης χαμηλότερο από εκείνο που παρατηρείται στον άνθρωπο στα 150 mg/m² δύο φορές ημερησίως.

Τοξικότητα στα αναπαραγωγικά όργανα παρατηρήθηκε σε αρσενικούς αρουραίους και πιθήκους, μεταξύ των οποίων χαμηλότερο βάρος όρχεων και επιδιδυμίδων, ασπερμία, μεταβολή σπερματογένεσης και σπερμογονιακά θραύσματα σε αρσενικούς αρουραίους σε δόση ≥ 90 mg/kg/ημέρα, και χαμηλότερο βάρος όρχεων σε αρσενικούς πιθήκους στη χαμηλότερη δόση των 10 mg/kg/ημέρα. Το NOAEL ή η χαμηλότερη δόση που ελέγχθηκε σχετικά με αυτές τις επιδράσεις αντιστοιχούν σε επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από εκείνα που παρατηρούνται στον άνθρωπο στα 150 mg/m² δύο φορές την ημέρα.

Η λοναφαρνίμπη έδειξε πιθανότητα τερατογένεσης σε κλινικά σχετικές εκθέσεις σε κουνέλια με απουσία τοξικότητας για τη μητέρα, με αυξημένη συχνότητα δυσπλασιών και παραλλαγών στην εμβρυϊκή σκελετική ανάπτυξη που παρατηρήθηκε στη χαμηλότερη υπό εξέταση δόση των 10 mg/kg/ημέρα, η οποία αντιστοιχεί σε επίπεδο έκθεσης χαμηλότερο από εκείνο που παρατηρείται στον άνθρωπο στα 150 mg/m² δύο φορές ημερησίως. Μητρική τοξικότητα παρατηρήθηκε σε δόσεις ≥ 40 mg/kg/ημέρα, ενώ τόσο η μητρική τοξικότητα όσο και η εμβρυϊκή τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένων της έκτρωσης, των αποχρωματισμένων ούρων, της απώλειας σωματικού βάρους, της αυξημένης απώλειας μετά την εμφύτευση και του μειωμένου σωματικού βάρους του εμβρύου, παρατηρήθηκαν σε δόσεις των 120 mg/kg/ημέρα, οι οποίες αντιστοιχούν σε εκθέσεις μεγαλύτερες από εκείνες που παρατηρούνται στον άνθρωπο (~2 και 25-φορές την έκθεση του ανθρώπου σε δόσεις των 150 mg/m² δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα). Σε αρουραίους, σε μια μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στις γενιές F1 και F2, οι οποίες να σχετίζονται με τη λοναφαρνίμπη. Η λοναφαρνίμπη απεκκρίνεται στο γάλα μετά την από του στόματος χορήγηση σε αρουραίους που θηλάζουν, με μέσο λόγο συγκέντρωσης γάλακτος προς πλάσμα 1,5 στις 12 ώρες.

Συνολικά, η λοναφαρνίμπη δεν προκαλεί ανησυχία ως προς τη γονοτοξική της δράση βάσει των αποτελεσμάτων *in vitro* δοκιμών, συμπεριλαμβανομένων των δοκιμών βακτηριακής αναστροφής

μετάλλαξης και της δοκιμής χρωμοσωμικών εκτροπών με χρήση ανθρώπινων λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος. Στην in vivo δοκιμασία μικροπυρήνων μυελού οστών ποντικού, η λοναφαρνίμη δεν ήταν γονοτοξική σε δόσεις έως και 50 και 60 mg/kg/ημέρα (ενδοπεριτοναϊκή ένεση) σε αρσενικούς και θηλυκούς ποντικούς, αντίστοιχα. Ωστόσο, αυτά τα επίπεδα δόσης είναι χαμηλότερα από την κλινική σημαντική δόση.

Η καρκινογόνος δράση της λοναφαρνίμης δεν έχει μελετηθεί.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Ποβιδόνη
Πολοξαμερή
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Διοξείδιο του πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη καψακίου

Ζελατίνη (E 171)
Τιτανίου διοξείδιο
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E 172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E 172) (μόνο καψάκια 75 mg)
Λεκιθίνη ηλίανθου (E 322)

Μαύρο μελάνι

Κόμμεα λάκκας
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E 172)
Προπυλενογλυκόλη
Διάλυμα αμμωνίας
Καλίου υδροξείδιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία. Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), που περιέχει αφυγραντικό σε περιέκτη και καψάκια, με παρέμβυσμα επαγωγικής σφράγισης και πώμα πολυπροπυλενίου. Μέγεθος συσκευασίας των 30 σκληρών καψακίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν τα καψάκια ολόκληρα

Σε περίπτωση που τα καψάκια δεν μπορούν να καταπίνονται ολόκληρα, τα καψάκια μπορούν να ανοίγονται και το περιεχόμενο του καψακίου μπορεί να αναμειγνύεται με χυμό πορτοκαλιού.

Βήμα 1: Χρησιμοποιώντας ένα καθαρό κύπελλο φαρμάκου, μετρήστε είτε 5 mL είτε 10 mL χυμού πορτοκαλιού. Μπορείτε να χρησιμοποιήσετε 5 mL ή 10 mL χυμού πορτοκαλιού.

Βήμα 2: Προσθέστε τον χυμό πορτοκαλιού, όπως μετρήθηκε στο **Βήμα 1**, μέσα σε ένα καθαρό κύπελλο.

Βήμα 3: Κρατήστε ένα καψάκιο πάνω από το κύπελλο που περιέχει τον χυμό πορτοκαλιού. Κρατήστε το καψάκιο ανάμεσα στον αντίχειρα και το δάχτυλο σας και στις δύο πλευρές. Περιστρέψτε απαλά και ανοίξτε το καψάκιο.

Βήμα 4: Προσθέστε το περιεχόμενο του καψακίου απευθείας μέσα στο κύπελλο που περιέχει τον χυμό πορτοκαλιού.

Βήμα 5: Με τη χρήση ενός καθαρού κουταλιού, αναμείξτε καλά το περιεχόμενο του καψακίου και τον χυμό πορτοκαλιού. Εάν πρέπει να ληφθεί μόνο 1 καψάκιο, μεταβείτε στο **Βήμα 7**. Εάν πρέπει να ληφθούν 2 καψάκια, συνεχίστε στο **βήμα 6**.

Βήμα 6: Εάν πρόκειται να ληφθούν 2 καψάκια, επαναλάβετε τα βήματα 1 έως 5 για το δεύτερο καψάκιο. Αφού ολοκληρώσετε, ανατρέξτε στα **βήματα 7, 8 και 9**.

Βήμα 7: Λαμβάνετε όλο το μείγμα με τροφή εντός περίπου 10 λεπτών από την παρασκευή του. Κάθε δόση πρέπει να αναμειγνύεται και να καταναλώνεται εντός 10 λεπτών. Το μείγμα πρέπει να παρασκευάζεται μόνο τη στιγμή της κατανάλωσής του.

Βήμα 8: Ξεπλύνετε το κύπελλο του φαρμάκου που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση του χυμού πορτοκαλιού και γεμίστε με 5 mL νερού για κάθε καψάκιο αναμειγμένο με χυμό πορτοκαλιού.

Βήμα 9: Προσθέστε το νερό που μετρήθηκε στο **Βήμα 8** στο κύπελλο που χρησιμοποιήθηκε για την ανάμιξη του Zokinvy με τον χυμό πορτοκαλιού. Περιδινήστε απαλά το νερό γύρω από το κύπελλο. Καταναλώστε το νερό.

Ασθενείς που απαιτούν μειωμένη ημερήσια δόση του Zokinvy

Βήμα 1: Χρησιμοποιήστε ένα καθαρό κύπελλο φαρμάκου και γεμίστε το με 10 mL χυμού πορτοκαλιού.

Βήμα 2: Προσθέστε τον χυμό πορτοκαλιού, όπως μετρήθηκε στο **Βήμα 1**, σε ένα καθαρό κύπελλο για ανάμιξη.

Βήμα 3: Ανάλογα με τις οδηγίες του ιατρού σας, κρατήστε είτε ένα καψάκιο Zokinvy 75 mg είτε ένα καψάκιο 50 mg πάνω από το κύπελλο που περιέχει τον χυμό πορτοκαλιού. Κρατήστε το καψάκιο ανάμεσα στον αντίχειρα και το δάχτυλο σας και στις δύο πλευρές. Περιστρέψτε απαλά και ανοίξτε το καψάκιο.

Βήμα 4: Προσθέστε το περιεχόμενο του καψακίου απευθείας μέσα στο κύπελλο που περιέχει τον χυμό πορτοκαλιού.

Βήμα 5: Με τη χρήση ενός καθαρού κουταλιού, αναμείξτε καλά το περιεχόμενο του καψακίου και τον χυμό πορτοκαλιού.

Βήμα 6: Προσθέστε 5 mL από τον χυμό πορτοκαλιού και αναμείξτε από το κύπελλο ανάμιξης σε ένα καθαρό κύπελλο φαρμάκου.

Βήμα 7: Λαμβάνετε το μείγμα 5 mL μαζί με τροφή και εντός περίπου 10 λεπτών από την παρασκευή του. Κάθε δόση πρέπει να αναμειγνύεται και να καταναλώνεται εντός 10 λεπτών. Το μείγμα πρέπει να παρασκευάζεται μόνο τη στιγμή της κατανάλωσής του.

Βήμα 8: Γεμίστε το κύπελλο του φαρμάκου που χρησιμοποιείται για την κατανάλωση του μείγματος με 5 mL νερού.

Βήμα 9: Περιδινήστε απαλά το νερό γύρω από το κύπελλο φαρμάκου. Καταναλώστε το νερό.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EigerBio Europe Ltd.
1 Castlewood Avenue
Rathmines, D06 H685, Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Ιουλίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- 1. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- 2. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- 3. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- 4. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- 5. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

1. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση της εταιρείας που είναι υπεύθυνη για την αποδέσμευση του προϊόντος

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunner Straße 63/18-19
A-1230 Vienna
Αυστρία

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

2. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

3. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

4. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες επικαιροποιήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

5. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια έγκριση υπό εξαιρετικές περιστάσεις και σύμφωνα με το άρθρο 14 (8) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα λάβει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής του Zokinvy σε ασθενείς με σύνδρομο προγηρίας Hutchinson-Gilford και με ανεπαρκείς στην επεξεργασία προγηροειδείς λαμινοπάθειες, ο ΚΑΚ πρέπει να υποβάλει τα αποτελέσματα μιας προοπτικής μελέτης κοόρτης παρατήρησης βάσει μητρώου.	Οι ετήσιες εκθέσεις της μελέτης θα υποβάλλονται με την ετήσια επαναξιολόγηση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ (ZOKINVY 50 mg)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zokinvy 50 mg σκληρά καψάκια
lonafarnib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 50 mg λοναφαρνίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΙΣ ΟΠΟΙΕΣ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην καταπίνετε το αφυγραντικό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία. Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EigerBio Europe Ltd.
1 Castlewood Avenue
Rathmines, D06 H685, Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1660/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Zokinvy 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ (ΖΟΚΙΝΒΥ 50 mg)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zokinvy 50 mg σκληρά καψάκια
lonafarnib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 50 mg λοναφαρνίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΙΣ ΟΠΟΙΕΣ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην καταπίνετε το αφυγραντικό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία. Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1660/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ (ZOKINVY 75 mg)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zokinvy 75 mg σκληρά καψάκια
lonafarnib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 75 mg λοναφαρνίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΙΣ ΟΠΟΙΕΣ ΤΟ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ
ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην καταπίνετε το αφυγραντικό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία. Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EigerBio Europe Ltd.
1 Castlewood Avenue
Rathmines, D06 H685, Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1660/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Zokinvy 75 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ
ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ
ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ (75 mg)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zokinvy 75 mg σκληρά καψάκια
lonafarnib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 75 mg λοναφαρνίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΙΣ ΟΠΟΙΕΣ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην καταπίνετε το αφυγραντικό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία. Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1660/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ
ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ
ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Zokinvy 50 mg σκληρά καψάκια
Zokinvy 75 mg σκληρά καψάκια
λοναφαρνίμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Zokinvy και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zokinvy
3. Πώς να πάρετε το Zokinvy
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zokinvy
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Zokinvy και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Zokinvy

Το Zokinvy περιέχει τη δραστική ουσία λοναφαρνίμπη.

Ποια είναι η χρήση του Zokinvy

Το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας 12 μηνών και άνω με τις ακόλουθες σπάνιες διαταραχές:

- Σύνδρομο προγηρίας Hutchinson-Gilford
- ανεπαρκείς στην επεξεργασία προγηροειδείς λαμινοπάθειες

Οι εν λόγω ασθένειες προκαλούνται από αλλαγές στα γονίδια που απαιτούνται για την παραγωγή ορισμένων πρωτεϊνών. Οι φυσιολογικές μορφές αυτών των πρωτεϊνών συμβάλλουν στη διατήρηση ισχυρών και σταθερών κυττάρων. Ωστόσο, τα τροποποιημένα γονίδια προκαλούν τη συσσώρευση επιβλαβών μορφών των πρωτεϊνών που ονομάζονται πρωτεΐνες προγερίνης ή πρωτεΐνες που ομοιάζουν με προγερίνη. Αυτές οι επιβλαβείς πρωτεΐνες οδηγούν σε κυτταρική βλάβη η οποία μοιάζει με τις επιδράσεις της γήρανσης.

Πώς δρα το Zokinvy

Το Zokinvy δρα βοηθώντας στη μείωση της συσσώρευσης των πρωτεϊνών προγερίνης ή των πρωτεϊνών παρόμοιων με προγερίνη οι οποίες είναι επιβλαβείς.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zokinvy

Μην πάρετε το Zokinvy

- σε περίπτωση αλλεργίας στη λοναφαρνίμνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- με φάρμακα γνωστά ως ισχυροί αναστολείς του CYP3A (οι αναστολείς αυτοί μπορούν να μειώσουν τη διάσπαση του Zokinvy στον οργανισμό, με αποτέλεσμα την εμφάνιση περισσότερων ανεπιθύμητων ενεργειών, βλ. Άλλα φάρμακα και Zokinvy, κατωτέρω).
- με το φάρμακο μιδαζολάμη
- με τα φάρμακα ατορβαστατίνη, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη
- εάν πάσχετε από σοβαρή ηπατική (στο ήπαρ) δυσλειτουργία

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Zokinvy.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν:

- είστε ηλικίας άνω των 10 ετών. Τα αποτελέσματα της θεραπείας μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία κατά την οποία αρχίσετε να παίρνετε το Zokinvy.
- έχετε εμμένοντα έμετο ή διάρροια και παρατεταμένη απώλεια όρεξης ή βάρους (βλ. παράγραφο 4).
- αρχίσετε να παίρνετε το αντιδιαρροϊκό φάρμακο λοπεραμίδη. Λόγω της αλληλεπίδρασης μεταξύ του Zokinvy και της λοπεραμίδης, είναι σημαντικό ο γιατρός σας να σας παράσχει οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία και να παρακολουθεί τη χρήση αυτού του φαρμάκου.
- υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση. Με το Zokinvy δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε μιδαζολάμη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται συνήθως κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων. Ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει οδηγίες για την περίπτωση αυτή.
- παρουσιάζετε αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στις αιματολογικές εξετάσεις. Ο γιατρός σας θα πρέπει να παρακολουθεί την ηπατική σας λειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο.
- εμφανίσετε οποιαδήποτε συμπτώματα νεφρικών προβλημάτων. Ο γιατρός σας θα πρέπει να παρακολουθεί τη νεφρική σας λειτουργία κατά τη διάρκεια της λήψης αυτού του φαρμάκου.
- εμφανίσετε τυχόν νέες αλλαγές στην όραση. Ο γιατρός σας θα πρέπει να παρακολουθεί την όραση και την υγεία των ματιών σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο.
- λαμβάνετε φάρμακο που είναι μέτριος ή ισχυρός επαγωγέας του CYP3A. Αυτοί οι τύποι φαρμάκων πρέπει να αποφεύγονται (βλ. Άλλα φάρμακα και Zokinvy, παρακάτω).
- λαμβάνετε φάρμακο που είναι μέτριος αναστολέας του CYP3A. Η προσθήκη του Zokinvy σε μια υφιστάμενη θεραπεία με αυτούς τους τύπους φαρμάκων απαιτεί προσοχή (βλ. Άλλα φάρμακα και Zokinvy, παρακάτω).
- εμφανίζετε γνωστό δυσλειτουργικό πολυμορφισμό στο CYP3A4.
- πάσχετε από προγηροειδές σύνδρομο, το οποίο προκαλείται από μετάλλαξη ενός γονιδίου που δεν ανήκει στην κατηγορία των *LMNA* ή των *ZMPSTE24* και δεν προκαλεί συσσώρευση των επιβλαβών πρωτεϊνών που ονομάζονται πρωτεΐνες προγηρίνης ή πρωτεΐνες που ομοιάζουν με προγηρίνη. Το Zokinvy δεν αναμένεται να είναι αποτελεσματικό για αυτούς τους τύπους προγηροειδών συνδρόμων. Παραδείγματα προγηροειδών συνδρόμων, για τα οποία δεν αναμένεται όφελος από το Zokinvy, περιλαμβάνουν το σύνδρομο Werner, το σύνδρομο Bloom, το σύνδρομο Rothmund–Thomson, το σύνδρομο Cockayne, η μελαγχρωματική ξηροδερμία, η τριχοθειοδυστροφία και η αταξία-τηλαγγειεκτασία.

Παιδιά

Μη χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 μηνών διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Zokinvy

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ορισμένα φάρμακα ενδέχεται να αλληλεπιδράσουν με το Zokinvy κατά τη συγχορήγηση. Τα ακόλουθα φάρμακα **δεν πρέπει να λαμβάνονται** με το Zokinvy:

- φάρμακα που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A (μπορούν να μειώσουν τη διάσπαση του Zokinvy στον οργανισμό, με αποτέλεσμα την εμφάνιση περισσότερων ανεπιθύμητων ενεργειών· ρωτήστε τον φαρμακοποιό ή τον γιατρό σας εάν κάποιο από τα άλλα φάρμακα σας είναι αυτού του είδους)
- μιδαζολάμη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων και για χειρουργικές επεμβάσεις - ενημερώστε τον γιατρό σας ότι λαμβάνετε Zokinvy, εάν σκοπεύετε να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση)
- ατορβαστατίνη, λοβαστατίνη ή σιμβαστατίνη (χρησιμοποιούνται για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα)

Τα ακόλουθα φάρμακα **απαιτούν προσοχή** όταν λαμβάνονται με το Zokinvy:

- φάρμακα που είναι μέτριοι αναστολείς του CYP3A (η προσθήκη του Zokinvy σε μια υφιστάμενη θεραπεία με αυτό το είδος φαρμάκων απαιτεί προσοχή· ρωτήστε τον φαρμακοποιό ή τον γιατρό σας εάν οποιοδήποτε από τα άλλα φάρμακά σας είναι αυτού του είδους). Εάν παίρνετε ήδη αυτό το είδος φαρμάκου, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση έναρξης του Zokinvy.
- φάρμακα που είναι ισχυροί, μέτριοι ή ασθενείς επαγωγείς του CYP3A (μπορεί να αυξήσουν τη διάσπαση του Zokinvy στον οργανισμό, καθιστώντας το φάρμακο λιγότερο αποτελεσματικό· ρωτήστε τον φαρμακοποιό ή τον γιατρό σας εάν κάποιο από τα άλλα φάρμακά σας είναι τέτοιου είδους)
- λοπεραμίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της διάρροιας). Η δόση της λοπεραμίδης δεν πρέπει να υπερβαίνει το 1 mg ημερησίως. Τα παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν πρέπει να λαμβάνουν λοπεραμίδη.
- μετοφορμίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2)
- φάρμακα που είναι υποστρώματα του CYP2C19 (ρωτήστε τον φαρμακοποιό ή τον γιατρό σας εάν κάποιο από τα άλλα φάρμακά σας είναι τέτοιου είδους). Εάν πρέπει να πάρετε ένα υπόστρωμα του CYP2C19, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δόση του υποστρώματος του CYP2C19 και να παρακολουθεί στενότερα τις ανεπιθύμητες ενέργειές σας.
- προϊόντα που περιέχουν βαλσαμόχορτο (St. John's wort) (φυτικό παρασκεύασμα για τη θεραπεία της ήπιας κατάθλιξης)
- φάρμακα που είναι υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης (ρωτήστε τον φαρμακοποιό ή τον γιατρό σας εάν κάποιο από τα άλλα φάρμακά σας είναι αυτού του είδους). Εάν πρέπει να πάρετε ένα υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δόση του υποστρώματος της P-γλυκοπρωτεΐνης και να παρακολουθεί πιο στενά τις ανεπιθύμητες ενέργειές σας.
- φάρμακα που είναι υποστρώματα του OCT1 (ρωτήστε τον φαρμακοποιό ή τον γιατρό σας εάν κάποιο από τα άλλα φάρμακά σας είναι αυτού του είδους)
- αντισυλληπτικά από του στόματος

Το Zokinvy με τροφή και ποτό

Μην παίρνετε το Zokinvy με τροφές ή ποτά που περιέχουν γκρέιπφρουτ, μύρτιλλα, ρόδια ή (πικρό) πορτοκάλι Σεβίλλης (όπως μαρμελάδα πορτοκαλιού). Οι τροφές ή τα ποτά που περιέχουν αυτά τα φρούτα ενδέχεται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες του Zokinvy.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Zokinvy δεν έχει δοκιμαστεί σε έγκυες γυναίκες.

Δεν συνιστάται η χρήση του Zokinvy κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη ενώ λαμβάνουν το Zokinvy και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελική δόση. Οι άνδρες με γυναίκες

συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη ενώ λαμβάνουν το Zokinvy και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελική δόση. Προσθέστε μέθοδο αντισύλληψης φραγμού σε περίπτωση χρήσης συστηματικών στεροειδών για σκοπούς αντισύλληψης.

Δεν είναι γνωστό εάν το Zokinvy διαπερνά στο μητρικό γάλα και θα μπορούσε να επηρεάσει ένα θηλάζον βρέφος. Εάν επιθυμείτε να θηλάσετε, συζητήστε τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους που μπορεί να προκύψουν από τη διαδικασία αυτή ή από τη διακοπή της θεραπείας με Zokinvy πρώτα με τον γιατρό σας.

Δεν είναι ακόμη γνωστό εάν αυτό το φάρμακο επηρεάζει τη γονιμότητα σε άνδρες ή γυναίκες.

Οδήγηση και χειρισμός εργαλείων ή μηχανημάτων

Το Zokinvy έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μετά τη χορήγηση του Zokinvy ενδέχεται να παρατηρηθεί κόπωση.

Το Zokinvy περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Zokinvy

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

- Το Zokinvy λαμβάνεται υπό τη μορφή 1 ή 2 καψακίων δύο φορές ημερησίως, μεταξύ των οποίων μεσολαμβάνουν περίπου 12 ώρες (πρωί και βράδυ) με τροφή. Η δόση του Zokinvy εξαρτάται από το ύψος και το βάρος σας.
- Ο γιατρός σας θα υπολογίσει για εσάς τη σωστή δόση έναρξης του Zokinvy. Αυτό μπορεί να σημαίνει τη λήψη καψακίων διαφορετικών περιεκτικοτήτων για να συμπληρωθεί η σωστή ποσότητα. Μετά από 4 μήνες θεραπείας με Zokinvy, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση σας.
- Βεβαιωθείτε ότι γνωρίζετε τον αριθμό των καψακίων που πρέπει να λαμβάνετε σε κάθε δόση και την περιεκτικότητα κάθε καψακίου που χρειάζεστε. Ζητήστε από τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας να τον καταγράψει (συμπεριλαμβανομένου του χρώματος του(των) καψακίου(-ων) που θα ληφθεί(-ούν) για κάθε δόση).
- Πάρτε τα καψάκια με τροφή, με αρκετό νερό για να τα καταπιείτε. Η λήψη του Zokinvy μαζί με τροφή μπορεί να συμβάλει στη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Εάν δεν μπορείτε να καταπιείτε ολόκληρο το καψάκιο Zokinvy

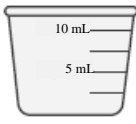
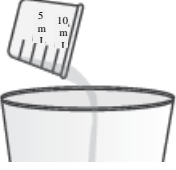


- Εάν δεν μπορείτε να καταπιείτε ολόκληρο το καψάκιο Zokinvy, χρησιμοποιείστε τις ακόλουθες οδηγίες για την ανάμειξη του περιεχομένου του καψακίου με χυμό πορτοκαλιού.



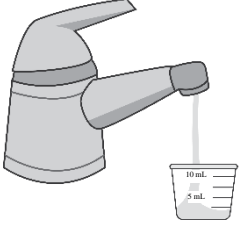


Τι χρειάζεστε για να αναμείξετε το Zokinvy με χυμό πορτοκαλιού

- Για κάθε χρήση αναμίξτε μια νέα δόση Zokinvy.
- Επιλέξτε τον σωστό αριθμό καψακίων Zokinvy για τη δόση σας. Τοποθετήστε το καψάκιο ή τα καψάκια σε καθαρή επίπεδη επιφάνεια.
- Χρησιμοποιείτε μόνο χυμό πορτοκαλιού. Μην χρησιμοποιείτε άλλα ποτά για να αναμείξετε το Zokinvy.
- Καθαρό κύπελλο φαρμάκου με επίπεδα μέτρησης 5 mL και 10 mL.
- Καθαρό κύπελλο για κάθε καψάκιο Zokinvy που πρόκειται να αναμιχθεί.
- Ένα καθαρό κουτάλι για την ανάδευση του μείγματος.

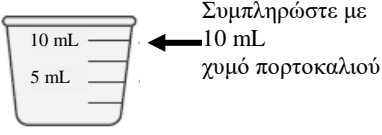
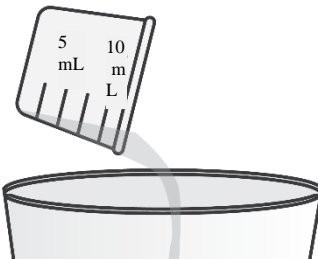
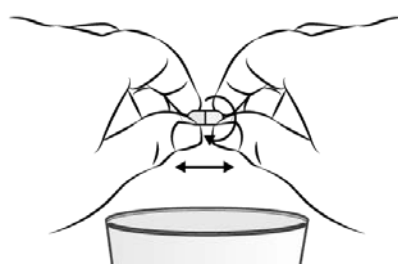




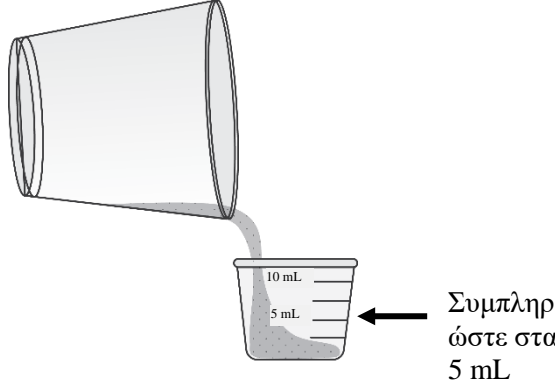

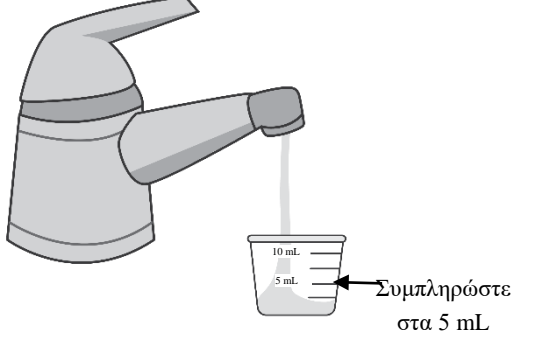
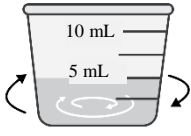
Πώς να αναμειξείτε το Zokinvy με χυμό πορτοκαλιού

<p>Βήμα 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> Χρησιμοποιώντας ένα καθαρό κύπελλο φαρμάκου, μετρήστε είτε 5 mL είτε 10 mL χυμού πορτοκαλιού. Μπορείτε να χρησιμοποιήσετε 5 mL ή 10 mL χυμού πορτοκαλιού. 	 <p>Συμπληρώστε είτε 5 mL είτε 10 mL</p>
<p>Βήμα 2:</p> <p>Προσθέστε τον χυμό πορτοκαλιού, όπως μετρήθηκε στο Βήμα 1, μέσα σε ένα καθαρό κύπελλο.</p>	
<p>Βήμα 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> Κρατήστε το καπάκιο Zokinvy πάνω από το κύπελλο που περιέχει τον χυμό πορτοκαλιού. Κρατήστε το καπάκιο ανάμεσα στον αντίχειρα και το δάχτυλο σας και στις δύο πλευρές. Περιστρέψτε απαλά και ανοίξτε το καπάκιο. 	
<p>Βήμα 4:</p> <p>Προσθέστε όλο το περιεχόμενο του καφακίου μέσα στο κύπελλο που περιέχει τον χυμό πορτοκαλιού.</p>	

<p>Βήμα 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Με τη χρήση ενός καθαρού κουταλιού, αναμείξτε καλά το περιεχόμενο του καψακίου και τον χυμό πορτοκαλιού. • Εάν πρέπει να ληφθεί μόνο 1 καψάκιο, μεταβείτε στο Βήμα 7. • Εάν πρέπει να ληφθούν 2 καψάκια, συνεχίστε στο Βήμα 6. 	
<p>Βήμα 6:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Εάν πρόκειται να ληφθούν 2 καψάκια, επαναλάβετε τα βήματα 1 έως 5 για το δεύτερο καψάκιο. • Όταν το δεύτερο καψάκιο αναμειχθεί, οι 2 δόσεις μπορούν είτε να συνδυαστούν σε ένα μόνο κύπελλο είτε να παραμείνουν σε 2 δοσολογικά κύπελλα. • Αφού τελειώσετε, μεταβείτε στα Βήματα 7, 8 και 9. 	
<p>Βήμα 7:</p> <p>Πάρτε όλο το μείγμα Zokinvy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • με τροφή. • εντός περίπου 10 λεπτών από την προετοιμασία. <p>Κάθε δόση πρέπει να αναμειγνύεται και να καταναλώνεται εντός 10 λεπτών. Το μείγμα πρέπει να παρασκευάζεται μόνο τη στιγμή της κατανάλωσής του.</p>	<p>ΝΑ ΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ ΕΝΤΟΣ 10 λεπτών</p> <p>TAKE WITHIN</p> 
<p>Βήμα 8:</p> <p>Ξεπλύνετε το κύπελλο του φαρμάκου που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση του χυμού πορτοκαλιού και γεμίστε με 5 mL νερού για κάθε καψάκιο αναμειγμένο με χυμό πορτοκαλιού.</p>	
<p>Βήμα 9:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Προσθέστε το νερό που μετρήθηκε στο Βήμα 8 στο κύπελλο που χρησιμοποιήθηκε για την ανάμειξη του Zokinvy με τον χυμό πορτοκαλιού α). • Περιδινήστε απαλά το νερό γύρω από το κύπελλο β). Καταναλώστε το νερό. 	<p>α)</p>  <p>β)</p> 

Εάν χρειάζεστε μειωμένη ημερήσια δόση του Zokinvy

<p>Βήμα 1:</p> <p>Χρησιμοποιήστε ένα καθαρό κύπελλο φαρμάκου και γεμίστε το με 10 mL χυμού πορτοκαλιού.</p>	
<p>Βήμα 2:</p> <p>Προσθέστε τον χυμό πορτοκαλιού, όπως μετρήθηκε στο Βήμα 1, σε ένα καθαρό κύπελλο για ανάμειξη.</p>	
<p>Βήμα 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ανάλογα με τις οδηγίες του γιατρού σας, κρατήστε είτε ένα καψάκιο Zokinvy 75 mg είτε ένα καψάκιο 50 mg πάνω από το κύπελλο που περιέχει τον χυμό πορτοκαλιού. • Κρατήστε το καψάκιο ανάμεσα στον αντίχειρα και το δάχτυλο σας και στις δύο πλευρές. • Περιστρέψτε απαλά και ανοίξτε το καψάκιο. 	
<p>Βήμα 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Προσθέστε όλο το περιεχόμενο του καψακίου μέσα στο κύπελλο που περιέχει τον χυμό πορτοκαλιού. 	
<p>Βήμα 5:</p> <p>Με τη χρήση ενός καθαρού κουταλιού, αναμειξτε καλά το περιεχόμενο του καψακίου και τον χυμό πορτοκαλιού.</p>	

<p>Βήμα 6:</p> <p>Προσθέστε 5 mL από τον χυμό πορτοκαλιού και το μείγμα Zokinvy από το κύπελλο ανάμειξης σε ένα καθαρό κύπελλο φαρμάκου.</p>	
<p>Βήμα 7:</p> <p>Πάρτε το μείγμα Zokinvy και χυμού πορτοκαλιού 5 mL από το κύπελλο φαρμάκου:</p> <ul style="list-style-type: none"> • με τροφή • εντός περίπου 10 λεπτών από την προετοιμασία <p>Κάθε δόση πρέπει να αναμειγνύεται και να καταναλώνεται εντός 10 λεπτών. Το μείγμα πρέπει να παρασκευάζεται μόνο τη στιγμή της κατανάλωσής του.</p>	<p>ΝΑ ΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ ΕΝΤΟΣ 10 λεπτών</p> 
<p>Βήμα 8:</p> <p>Γεμίστε το κύπελλο του φαρμάκου που χρησιμοποιείται για την κατανάλωση του μείγματος Zokinvy και χυμού πορτοκαλιού με 5 mL νερού.</p>	
<p>Βήμα 9:</p> <p>Περιδινήστε απαλά το νερό γύρω από το κύπελλο φαρμάκου. Καταναλώστε το νερό.</p>	

Πίνετε άφθονο νερό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zokinvy

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zokinvy, είναι σημαντικό να πίνετε πολλά υγρά και άφθονο νερό. Αυτό μπορεί να συμβάλει στη μείωση των προβλημάτων που σχετίζονται με τη διάρροια ή τον έμετο.

Ρωτήστε τον γιατρό σας σχετικά με την ποσότητα νερού ή άλλων υγρών που πρέπει να πίνετε κάθε ημέρα.

Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας ποια υγρά μπορείτε να πίνετε για να βεβαιωθείτε ότι λαμβάνετε τη σωστή ποσότητα υγρών κάθε ημέρα.

Μην καταναλώνετε τροφές ή ποτά που περιέχουν γκρέιφρουτ, μύρτιλλα, ρόδια ή πορτοκάλια Σεβίλλης (γνωστά ως ξινά ή πικρά πορτοκάλια).

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Zokinvy από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερα καψάκια από τα προβλεπόμενα, διακόψτε τη λήψη του φαρμάκου και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Zokinvy

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση, και παραμένουν 8 ή περισσότερες ώρες μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση σας, πάρτε τη δόση που παραλείψατε το συντομότερο δυνατόν με κάποια τροφή. Εάν απομένουν λιγότερες από 8 ώρες πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και συνεχίστε να παίρνετε το Zokinvy στην επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Zokinvy

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Zokinvy χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν:

- έχετε επίμονη ναυτία, έμετο ή διάρροια που οδηγεί σε απώλεια της όρεξης, απώλεια βάρους ή αφυδάτωση. Ο έμετος ή η διάρροια είναι πολύ συχνά (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) και ενδέχεται να οδηγήσουν σε ηλεκτρολυτικές ανεπάρκειες που απαιτούν υποστηρικτική φροντίδα. Ο γιατρός σας μπορεί να παρακολουθεί το βάρος, την όρεξη και την ποσότητα τροφής και υγρών που καταναλώνετε για να σας βοηθήσει να εντοπίσετε οποιεσδήποτε από αυτές τις πιθανές ηλεκτρολυτικές καταστάσεις.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πολύ συχνές (ενδέχεται να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- αυξημένα ηπατικά ένζυμα τα οποία φαίνονται στις εξετάσεις αίματος και τα οποία υποδεικνύουν ηπατικό πρόβλημα
- πόνος στο στομάχι
- κόπωση
- δυσκοιλιότητα
- παραρρινίες λοιμώξεις ή άλλες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- μειωμένη αιμοσφαιρίνη τεκμηριωμένη από αιματολογικές εξετάσεις
- μειωμένα διττανθρακικά, όπως φαίνεται από τις αιματολογικές εξετάσεις

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- πόνος στο σώμα, συμπεριλαμβανομένων της οσφυαλγίας και του πόνου στα άκρα
- πυρετός
- Μειωμένα επίπεδα νατρίου, καλίου, λευκωματίνης, κρεατινίνης που αποδεικνύεται από τις εξετάσεις αίματος
- αύξηση των επιπέδων μαγνησίου που αποδεικνύονται από τις αιματολογικές εξετάσεις
- βήχας
- μετεωρισμός

- εξάνθημα
- κνησμός (φαγούρα στο δέρμα)
- εγκεφαλική ισχαιμία (εγκεφαλικό επεισόδιο)
- κεφαλαλγία
- ρινική καταρροή
- ρινική συμφόρηση (βουλωμένη μύτη)
- ρινική αιμορραγία
- πονόλαιμος
- κατάθλιψη
- φλύκταινες στο στόμα (στοματικά έλκη)
- επώδυνο οίδημα τύπου δοθιήνα κοντά στον πρωκτό (περιπρωκτικό απόστημα)
- πνευμονία
- γρίπη
- μείωση του αριθμού των αιμοσφαιρίων (όπως του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων) που αποδεικνύεται από τις αιματολογικές εξετάσεις
- μυρμήγκιασμα στα χέρια και τα πόδια
- ζάλη
- ερεθισμός, φλεγμονή ή έλκη του παχέος εντέρου (κολίτιδα)
- δυσπεψία (μπορεί να περιλαμβάνει αίσθημα τυμπανισμού, δυσφορίας, υπερβολικό αίσθημα πληρότητας ή αερίων)
- φλεγμονή του στομαχικού τοιχώματος (γαστρίτιδα)
- αιμορραγία του παχέος εντέρου, του ορθού ή του πρωκτού
- ξηροδερμία
- μελάγχρωση δέρματος (υπερμελάγχρωση)
- πόνος στον θώρακα
- ρίγη
- κάταγμα δοντιού

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Zokinvy

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί και στη φιάλη μετά τη λέξη «EXP» (ΛΗΞΗ). Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία. Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Zokinvy

- Η δραστική ουσία είναι η λοναφαρνίμπη
Zokinvy 50 mg σκληρά καψάκια: κάθε καψάκιο περιέχει 50 mg λοναφαρνίμπης.
Zokinvy 75 mg σκληρά καψάκια: κάθε καψάκιο περιέχει 75 mg λοναφαρνίμπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Περιεχόμενο καψακίου: καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (βλ. παράγραφο 2 «Το Zokinvy περιέχει νάτριο»), μαγνήσιο στεατικό, πολοξαμερή, ποβιδόνη και πυρίτιο κolloειδές άνυδρο
Επικάλυψη καψακίου:
Zokinvy 50 mg σκληρά καψάκια: ζελατίνη, τιτανίου διοξειδίο, σιδήρου οξειδίο κίτρινο και λεκιθίνη ηλίανθου
Zokinvy 75 mg σκληρά καψάκια: ζελατίνη, τιτανίου διοξειδίο, σιδήρου οξειδίο κίτρινο, σιδήρου οξειδίο ερυθρό και λεκιθίνη ηλίανθου
Μελάνι εκτύπωσης: κόμμεα λάκκας, σιδήρου οξειδίο μέλαν

Εμφάνιση του Zokinvy και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα σκληρά καψάκια Zokinvy των 50 mg είναι αδιαφανή κίτρινα σκληρά καψάκια που φέρουν τις ενδείξεις «LNF» και «50» με μαύρο μελάνι.

Τα σκληρά καψάκια Zokinvy των 75 mg είναι αδιαφανή, ανοιχτό πορτοκαλί, σκληρά καψάκια που φέρουν τις ενδείξεις «LNF» και «75» με μαύρο μελάνι.

Η συσκευασία της φιάλης περιέχει 30 σκληρά καψάκια και ένα αφυγραντικό. Το αφυγραντικό βρίσκεται μέσα σε περιέκτη και ο περιέκτης αυτός περιέχεται στη φιάλη που περιέχει τα καψάκια.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

EigerBio Europe Ltd.
1 Castlewood Avenue
Rathmines, D06 H685, Ιρλανδία

Παρασκευαστής

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunner Straße 63/18-19
A-1230 Vienna
Αυστρία

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις ΜΗΝΑΣ/ΕΤΟΣ

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιπτώσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη για το φάρμακο αυτό και το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης θα επικαιροποιείται αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες νόσους και θεραπείες.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης διατίθεται σε όλες τις γλώσσες της ΕΕ/του ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.