

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zokinvy 50 mg tvrdé tobolky

Zokinvy 75 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Zokinvy 50 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje 50 mg lonafarnibu.

Zokinvy 75 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje 75 mg lonafarnibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka)

Zokinvy 50 mg tvrdé tobolky

Tvrdá tobolka velikosti 4 (5 mm x 14 mm), neprůhledná žlutá, s „LNF“ a „50“ vytištěnými v černé barvě.

Zokinvy 75 mg tvrdé tobolky

Tvrdá tobolka velikosti 3 (6 mm x 16 mm), neprůhledná světle oranžová, s „LNF“ a „75“ vytištěnými v černé barvě.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zokinvy je indikován k léčbě pacientů od 12 měsíců s geneticky potvrzenou diagnózou Hutchinsonova-Gilfordova progerického syndromu (HGPS) nebo progeroidní laminopatií s deficitem zpracování, které jsou spojené buď s heterozygotní mutací genu *LMNA* s akumulací bílkovin podobných progerinu, nebo s homozygotní či složenou heterozygotní mutací genu *ZMPSTE24*.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahajovat lékař se zkušenostmi s léčbou pacientů s potvrzenými progeroidními syndromy nebo se vzácnými genetickými metabolickými syndromy.

Dávkování

Počáteční dávka

U všech indikací je doporučena počáteční dávka 115 mg/m² dvakrát denně. V klinických studiích byl použit vzorec podle Du Boisových a ten má být použit k výpočtu plochy povrchu těla pro účely dávkování. Všechny celkové denní dávky mají být zaokrouhleny na nejbližší přírůstek 25 mg a rozděleny do dvou stejných nebo téměř stejných dávek (viz tabulka 1). Dávky se mají užívat s odstupem přibližně 12 hodin (ráno a večer).

Tabulka 1: Doporučená počáteční dávka a schéma podávání dávky ve výši 115 mg/m² na základě plochy povrchu těla

Plocha povrchu těla (m ²)	Celková denní dávka zaokrouhlená na nejbližších 25 mg	Ranní dávka počet tobolek		Večerní dávka počet tobolek	
		lonafarnib 50 mg	lonafarnib 75 mg	lonafarnib 50 mg	lonafarnib 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	

* U pacientů s plochou povrchu těla 0,30 m² až 0,38 m² musí být obsah 75mg tobolky smíchán s 10 ml pomerančové šťávy. Polovina směsi (5 ml) odpovídá dávce 37,5 mg lonafarnibu. Tato dávka se připravuje a konzumuje dvakrát denně (viz bod 6.6).

Udržovací dávka

Po 4 měsících léčby počáteční dávkou ve výši 115 mg/m² dvakrát denně se má dávka zvýšit na udržovací dávku ve výši 150 mg/m² dvakrát denně (ráno a večer). Všechny celkové denní dávky mají být zaokrouhleny na nejbližší přírůstek 25 mg a rozděleny do dvou stejných nebo téměř stejných dávek (viz tabulka 2).

Tabulka 2: Doporučená udržovací dávka a schéma podávání dávky ve výši 150 mg/m² na základě plochy povrchu těla

Plocha povrchu těla (m ²)	Celková denní dávka zaokrouhlená na nejbližších 25 mg	Ranní dávka počet tobolek		Večerní dávka počet tobolek	
		lonafarnib 50 mg	lonafarnib 75 mg	lonafarnib 50 mg	lonafarnib 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

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky, dávka se má užít co nejdříve, a to až 8 hodin před další plánovanou dávkou s jídlem. Pokud do další plánované dávky zbývá méně než 8 hodin, zapomenutou dávku je třeba vynechat a režim dávkování obnovit při další plánované dávce.

Pacienti užívající počáteční dávku ve výši 115 mg/m² s plochou povrchu těla 0,30 m² až 0,38 m²
Pacienti budou muset užívat denní dávku 75 mg (37,5 mg dvakrát denně). Obsah tobolky lonafarnibu o síle 75 mg má být smíchán s 10 ml pomerančové šťávy. Podá se jim pouze polovina 10ml směsi (viz bod 6.6).

Úprava dávky u pacientů s přetrvávajícím zvracením a/nebo průjmem vedoucím k dehydrataci nebo úbytku tělesné hmotnosti

U pacientů, u kterých byla dávka zvýšena na 150 mg/m² dvakrát denně a u kterých dochází k opakovaným epizodám zvracení a/nebo průjmu, které vedou k dehydrataci nebo úbytku tělesné hmotnosti (viz bod 4.4), lze dávku snížit na počáteční dávku ve výši 115 mg/m² dvakrát denně. Všechny denní dávky se mají zaokrouhlit na nejbližší přírůstek 25 mg a rozdělit do dvou stejných nebo téměř stejných dávek (viz tabulka 1).

Prevence nebo léčba zvracení a/nebo průjmu vedoucích k dehydrataci nebo úbytku tělesné hmotnosti
Jako prevenci nebo léčbu zvracení a/nebo průjmu lze zvážit antiemetika a/nebo antidiaroeika (viz bod 4.4).

Úprava dávky u pacientů, kteří se nemohou vyhnout souběžnému užívání středně silného inhibitoru CYP3A (viz bod 4.5)

Denní dávka lonafarnibu se pacientovi má snížit o 50 % a snížená denní dávka se má rozdělit do dvou stejných dávek. Každá dávka se má zaokrouhlit na nejbližších 25 mg. Režim dávkování bude buď 25 mg dvakrát denně, 50 mg dvakrát denně, nebo 75 mg dvakrát denně. Pacienti, kteří mají sníženou denní dávku 50 mg (25 mg dvakrát denně), mají obsah 50mg tobolky lonafarnibu smíchat s 10 ml pomerančové šťávy, aby bylo dosaženo správné dávky. Podá se jim pouze polovina (5 ml) 10ml směsi (viz bod 6.6). V době, kdy pacient souběžně užívá středně silný inhibitor CYP3A a je léčen 50 % indikované dávky lonafarnibu, se u něj doporučuje sledovat interval QTc. Po 14 dnech po vysazení středně silného inhibitoru CYP3A má pacient pokračovat v indikované dávce lonafarnibu vypočtené podle plochy povrchu těla.

Úprava dávky u pacientů, kteří souběžně užívají slabý inhibitor CYP3A a trpí přetrvávající toxicitou (viz bod 4.5)

Denní dávka lonafarnibu má být pacientovi snížena o 50 % a snížená denní dávka má být rozdělena do dvou stejných dávek. Každá dávka má být zaokrouhlena na nejbližší přírůstek 25 mg. Režim dávkování bude buď 25 mg dvakrát denně, 50 mg dvakrát denně, nebo 75 mg dvakrát denně. Pacienti, kteří mají sníženou denní dávku 50 mg (25 mg dvakrát denně), mají obsah 50mg tobolky lonafarnibu smíchat s 10 ml pomerančové šťávy, aby bylo dosaženo správné dávky. Podá se jim pouze polovina (5 ml) 10ml směsi (viz bod 6.6). V době, kdy pacient souběžně užívá slabý inhibitor CYP3A a je léčen 50 % indikované dávky lonafarnibu z důvodu přetrvávající toxicity, se u něj doporučuje sledovat interval QTc. Po 14 dnech od úplného vymizení toxicity nebo ukončení léčby slabým inhibitorem CYP3A má pacient pokračovat v indikované dávce lonafarnibu vypočtené podle plochy povrchu těla.

Úprava dávky u pacientů se známým dysfunkčním polymorfismem enzymu CYP3A4

Denní dávka lonafarnibu má být pacientovi snížena o 50 % a snížená denní dávka má být rozdělena do dvou stejných dávek. Každá dávka má být zaokrouhlena na nejbližší přírůstek 25 mg. Režim dávkování bude buď 25 mg dvakrát denně, 50 mg dvakrát denně, nebo 75 mg dvakrát denně. Pacienti, kteří mají sníženou denní dávku 50 mg (25 mg dvakrát denně), mají obsah 50mg tobolky lonafarnibu smíchat s 10 ml pomerančové šťávy, aby bylo dosaženo správné dávky. Podá se jim pouze polovina (5 ml) 10ml směsi (viz bod 6.6). Doporučuje se sledování intervalu QTc.

Úprava dávky u pacientů vyžadujících parenterální midazolam z důvodu chirurgického zákroku

Souběžné podávání midazolamu je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5). Pacienti vyžadující parenterální midazolam kvůli chirurgickému zákroku mají přerušit užívání lonafarnibu 14 dnů před podáním midazolamu a 2 dny po podání midazolamu.

Specifické interakce s potravinami a nápoji

Lonafarnib se nemá užívat s potravinami nebo šťávami, které obsahují grapefruit, brusinky, granátové jablko nebo plody pomerančovníku hořkého (např. pomerančovou marmeládu), známé též jako kyselé nebo hořké (sevillské) pomeranče (viz bod 4.5). Užívání lonafarnibu s jídlem nebo nápoji, které obsahují toto ovoce nebo ovocné šťávy, může zvýšit nežádoucí účinky spojené s lonafarnibem.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída A nebo B) není nutná žádná úprava dávky. Lonafarnib je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída C) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Lonafarnib nebyl studován u pacientů s poruchou funkce ledvin. Vzhledem k tomu, že se lonafarnib a metabolit HM21 vylučují močí pouze v omezené míře, není u pacientů s poruchou funkce ledvin nutná žádná úprava dávky (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Dávkování je stejné u dospělých i dětí od 12 měsíců.

Bezpečnost a účinnost lonafarnibu u dětí do 12 měsíců nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 5.1).

Způsob podání

Lonafarnib je určen k perorálnímu podání. Tobolku je třeba polknout vcelku. Tobolka se nesmí žvýkat. Každá dávka se užívá s jídlem.

Pro pacienty, kteří nejsou schopni polykat celé tobolky, jsou pokyny pro míchání obsahu tobolky s pomerančovou šťávou uvedeny v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli další látku ze třídy farnesyltransferáz nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Souběžné užívání silných inhibitorů CYP3A (viz bod 4.5).

Souběžné užívání léčivých přípravků, které jsou metabolizovány převážně enzymem CYP3A4, jako je midazolam, atorvastatin, lovastatin a simvastatin (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída C) (viz bod 5.2).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Věk při zahájení léčby

Léčba lonafarnibem má být zahájena, jakmile je stanovena diagnóza. Klinické údaje naznačují, že očekávaný přínos léčby lonafarnibem pro přežití u pacientů s Hutchinsonovým-Gilfordovým progerickým syndromem (HGPS), kteří zahájili léčbu ve věku 10 let nebo později, je nižší než u pacientů, kteří léčbu zahájili v mladším věku (viz bod 5.1).

Zahájení léčby lonafarnibem u starších pacientů má být v prvních několika měsících léčby vyváжено opatřeními proti nežádoucím účinkům (tj. zvracení, nauzea a průjem).

Gastrointestinální nežádoucí účinky a dehydratace

Byly hlášeny elektrolytové abnormality (hypermagnezemie, hypokalemie, hyponatremie) (viz bod 4.8). Závažnost gastrointestinálních nežádoucích účinků, zejména během prvních 4 měsíců léčby, má být pečlivě sledována. V případě výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků je třeba u pacienta pravidelně sledovat tělesnou hmotnost, kalorickou spotřebu a příjem objemu tekutin. V některých případech může přetrvávající průjem vést k hypovolemii, která má být léčena infuzí nebo perorálně.

U pacientů, u nichž se vyskytl průjem a kteří byli léčeni protiprůjmovým loperamidem, je třeba sledovat výskyt nežádoucích účinků spojených se zvýšenou expozicí loperamidu (viz bod 4.5).

Pacienti vyžadující parenterální midazolam z důvodu chirurgického zákroku

Souběžné podávání lonafarnibu a midazolamu je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5) z důvodu zvýšeného rizika extrémní sedace a respirační deprese. U pacientů vyžadujících midazolam jako složku anestezie při chirurgickém zákroku je třeba léčbu lonafarnibem přerušit 14 dnů před podáním parenterálního midazolamu a 2 dny po parenterálním midazolamu.

Abnormální funkce jater

Byly hlášeny zvýšené hladiny jaterních enzymů, jako je aspartátaminotransferáza (AST) nebo alaninaminotransferáza (ALT) (viz bod 4.8). Znamky a příznaky snížené funkce jater mají být soustavně posuzovány. Funkci jater je třeba měřit jednou ročně nebo při nástupu jakýchkoli nových nebo zhoršujících se známek nebo příznaků jaterní dysfunkce.

Nefrotoxicita

Lonafarnib vyvolal nefrotoxicitu u potkanů, u nichž došlo ke změně biochemického vyšetření a analýzy moči při plazmatických expozicích přibližně odpovídajících dávce u člověka (viz bod 5.3). Znamky a příznaky snížené funkce ledvin mají být soustavně posuzovány. Funkce ledvin má být měřena jednou ročně nebo při nástupu jakýchkoli nových nebo zhoršujících se známek nebo příznaků spojených s ledvinovou dysfunkcí.

Retinální toxicita

Lonafarnib způsobil zhoršení zraku související s očními tyčinkami v šeru u opic při plazmatických expozicích podobných lidské dávce (viz bod 5.3). Oftalmologické vyšetření se má provádět jednou ročně a při výskytu jakýchkoli nových poruch zraku během léčby.

Souběžné užívání středně silných a silných induktorů CYP3A

Souběžné užívání středně silných a silných induktorů CYP3A může snížit účinnost lonafarnibu a je třeba se ho vyvarovat (viz bod 4.5).

Souběžné užívání středně silných inhibitorů CYP3A

Je třeba vyvarovat se souběžného užívání lonafarnibu a středně silných inhibitorů CYP3A. Pokud je souběžné užívání nevyhnutelné, dávka lonafarnibu má být snížena o 50 % a doporučuje se sledovat interval QTc (viz body 4.2 a 4.5).

Souběžné užívání slabých induktorů CYP3A

Souběžné užívání slabých induktorů CYP3A může snížit účinnost lonafarnibu a je třeba se ho vyvarovat. Pokud je jejich užívání nevyhnutelné, není nutná žádná úprava dávky lonafarnibu (viz bod 4.5).

Subjekty se známým dysfunkčním polymorfismem enzymu CYP3A4

Subjekty se známým dysfunkčním polymorfismem enzymu CYP3A4 mají zahájit léčbu užíváním 50 % indikované dávky. Je nezbytné sledovat interval QTc (viz body 4.2 a 4.5).

Jiné progeroidní syndromy

Nepředpokládá se, že by lonafarnib byl účinný při léčbě progeroidních syndromů způsobených mutacemi v jiných genech než *LMNA* nebo *ZMPSTE24* a laminopatií, které nejsou spojeny s akumulací bílkovin podobných progerinu. Nepředpokládá se, že by lonafarnib byl účinný při léčbě těchto progeroidních syndromů: Wernerův syndrom, Bloomův syndrom, Rothmundův-Thomsonův syndrom, Cockaynův syndrom, xeroderma pigmentosum, trichothiodystrofie a ataxie-telangiektázie.

Pomocné látky se známým účinkem

Přípravek Zokinvy obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:

Silné inhibitory CYP3A

Pokud byl lonafarnib podáván u zdravých dospělých subjektů souběžně s ketokonazolem, silným inhibitorem CYP3A, zvýšil ketokonazol (200 mg v 5 dávkách) u lonafarnibu (jedna dávka 50 mg) hodnoty C_{max} o 270 % a hodnotu AUC o 425 %. To může vést ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků. Proto je souběžné užívání lonafarnibu a silných inhibitorů CYP3A kontraindikováno (viz bod 4.3).

Středně silné inhibitory CYP3A

Nebyly provedeny žádné studie interakcí se středně silným inhibitorem CYP3A. Souběžného užívání lonafarnibu a středně silného inhibitoru CYP3A je třeba se vyvarovat (viz body 4.2 a 4.4).

Určité inhibitory HMG-CoA reduktázy

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Metabolismus inhibitorů HMG-CoA reduktázy – atorvastatinu, lovastatinu a simvastatinu je závislý na enzymu CYP3A. Lonafarnib je *in vivo* účinný inhibitor mechanismu CYP3A a při současném podávání atorvastatinu, lovastatinu nebo simvastatinu se očekává zvýšení plazmatických koncentrací těchto statinů. To vede ke zvýšenému riziku myopatie včetně rhabdomyolýzy. Proto je souběžné užívání lonafarnibu s atorvastatinem, lovastatinem a simvastatinem kontraindikováno (viz bod 4.3).

Midazolam

Při souběžném podávání lonafarnibu s midazolamem u zdravých dospělých subjektů zvýšilo opakované podávání lonafarnibu (100 mg dvakrát denně po dobu 5 po sobě jdoucích dnů) u midazolamu (jednorázová perorální dávka 3 mg) hodnotu C_{max} o 180 % a hodnotu AUC o 639 %. Tato interakce tudíž zvyšuje riziko extrémní sedace a respiračního útlumu. Proto je souběžné užívání lonafarnibu a midazolamu kontraindikováno (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

Silné induktory CYP3A

Souběžné podávání jednorázové perorální dávky 50 mg lonafarnibu (v kombinaci s jednorázovou perorální dávkou 100 mg ritonaviru) po dávce 600 mg rifampinu jednou denně po dobu 8 dnů vedlo u zdravých dospělých subjektů ke snížení hodnoty C_{max} lonafarnibu o 92 % a snížení hodnoty AUC o 98 % v porovnání se samotným rifampicinem. Nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti, které by prokazovaly, že lonafarnib je stále účinný i při souběžném podávání se silným induktorem CYP3A. Proto je třeba se souběžnému užívání lonafarnibu a silného induktoru CYP3A vyhnout a hledat alternativní terapii (viz bod 4.4).

Středně silné induktory CYP3A

Nebyly provedeny žádné studie interakcí se středně silným induktorem CYP3A. Nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti, které by prokazovaly, že lonafarnib je stále účinný i při souběžném podávání

se středně silným induktorem CYP3A. Proto je třeba se souběžnému užívání lonafarnibu a středně silného induktoru CYP3A vyhnout a hledat alternativní terapie (viz bod 4.4).

Slabé induktory CYP3A

Nebyly provedeny žádné studie interakcí se slabým induktorem CYP3A. Nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti, které by prokazovaly, že lonafarnib je stále účinný i při souběžném podávání se slabým induktorem CYP3A. Proto je třeba se souběžnému užívání lonafarnibu a slabého induktoru CYP3A vyhnout a hledat alternativní terapie (viz body 4.2 a 4.4). Pokud je souběžně podávání se slabým induktorem CYP3A nevyhnutelné, udržujte stávající dávku lonafarnibu. Pokud u pacienta dosud nedošlo ke zvýšení na udržovací dávku ve výši 150 mg/m² dvakrát denně, má být načasování plánovaného zvýšení dávky zachováno.

Potraviny a vybrané šťávy, které ovlivňují metabolismus lonafarnibu

Grapefruit, brusinky, granátové jablko a plody pomerančovníku hořkého (např. v pomerančové marmeládě), známé též jako kyselé nebo hořké (sevillské) pomeranče, inhibují systém enzymu CYP3A. Během užívání lonafarnibu je třeba se vyvarovat požití jídla nebo šťáv obsahujících toto ovoce (viz bod 4.2).

Slabé inhibitory CYP3A

Nebyly provedeny žádné studie interakcí se slabým inhibitorem CYP3A. Úprava dávky se nepovažuje za nutnou. Pokud však souběžně užívání slabého inhibitoru CYP3A způsobuje přetrvávající toxicitu, dávka lonafarnibu má být snížena o 50 % a doporučuje se sledovat interval QTc (viz body 4.2 a 6.6).

Loperamid

Při souběžném podávání lonafarnibu s loperamidem u zdravých dospělých subjektů zvyšovala opakovaná dávka lonafarnibu (100 mg dvakrát denně po dobu 5 po sobě jdoucích dnů) u loperamidu (jednorázová 2mg perorální dávka) hodnotu C_{max} o 214 % a hodnotu AUC o 299 %. Dávka loperamidu nemá překročit 1 mg denně (viz bod 4.4). V případě, že se má denně podávat více než 1 mg loperamidu, dávka se má pomalu opatrně zvyšovat a dle potřeby léčit průjem.

Substráty CYP2C19

Při souběžném podávání lonafarnibu s omeprazolem, což je substrát CYP2C19, u zdravých dospělých subjektů zvýšila opakovaná dávka lonafarnibu (75 mg dvakrát denně po dobu 5 po sobě jdoucích dnů) u omeprazolu (jednorázová perorální dávka 40 mg) hodnotu C_{max} o 28 % a hodnotu AUC o 60 %. Pacienti užívající léčivé přípravky, které jsou substráty CYP2C19, mají být během tohoto období sledování z hlediska možných nežádoucích účinků a podle potřeby má být provedena úprava dávky.

MATE1 a MATE2-K

Na základě údajů *in vitro* je lonafarnib inhibitorem MATE1/MATE2-K v klinicky relevantních maximálních systémových koncentracích a mohl by potenciálně vyvolat klinicky relevantní interakci. V současné době je jediným zjištěným klinicky relevantním substrátem MATE1/MATE2-K metformin. Je třeba vyvarovat se souběžného užívání metforminu a lonafarnibu. Pokud je metformin vyžadován, lékaři mají u pacienta pečlivě sledovat interakce s lonafarnibem.

Substráty P-glykoproteinu

Při souběžném podávání lonafarnibu s fexofenadinem, což je substrát P-glykoproteinu, u zdravých dospělých subjektů vícenásobná dávka lonafarnibu (100 mg dvakrát denně po dobu 5 po sobě jdoucích dnů) zvýšila u fexofenadinu (jednorázová perorální dávka 180 mg) hodnotu C_{max} o 21 % a hodnotu AUC o 24 %. Pokud je lonafarnib podáván souběžně se substráty P-glykoproteinu (např. digoxinem či dabigatranem), kde minimální změny koncentrace mohou vést k závažné nebo život

ohrožující toxicitě, sledujte nežádoucí účinky a snižte dávku substrátu P-glykoproteinu v souladu se schválenými informacemi k přípravku.

Substráty OCT1

Studie *in vitro* naznačují, že lonafarnib je inhibítozem OCT1 v klinicky relevantních systémových koncentracích. Klinický význam však v současné době není znám.

Perorální antikoncepce

Nebyly provedeny žádné studie k posouzení interakce souběžného podávání lonafarnibu s perorální antikoncepcí. Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Zokinvy a alespoň 1 týden po poslední dávce používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Zokinvy a alespoň 1 týden po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Muži s partnerkami ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Zokinvy a alespoň 3 měsíce po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

Účinky přípravku Zokinvy na antikoncepční steroidy nebyly zkoumány. Pokud se jako antikoncepce používají systémové steroidy, je nutné použít také bariérovou metodu.

Těhotenství

Údaje o užívání lonafarnibu u těhotných žen jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání lonafarnibu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se lonafarnib vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování lonafarnibu do mléka (podrobnosti viz bod 5.3). Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu lonafarnibem.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích lonafarnibu na fertilitu člověka. Ve studiích na zvířatech vedl lonafarnib ke změnám samčího a samičího reprodukčního systému a resorpcím (viz bod 5.3). Potenciální účinek lonafarnibu na fertilitu člověka není v současnosti znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lonafarnib má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání lonafarnibu může dojít k únavě (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky jsou: zvracení (86 %), průjem (78 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (64 %), zvýšená hladina alaninaminotransferázy (50 %), snížená chuť k jídlu (41 %), nauzea (38 %), bolest břicha (35 %), únava (29 %), snížená tělesná hmotnost (27 %), zácpa (18 %) a infekce horních cest dýchacích (11 %). Většina nežádoucích účinků se objevila během prvních 4 týdnů po zahájení léčby a obecně se postupně s dalším trváním léčby snižovala.

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (3,6 %), zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (3,6 %), cerebrální ischemie (3,2 %), pyrexie (1,6 %) a dehydratace (1,6 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které se vyskytly v klinických studiích, jsou uvedeny v tabulce 3 podle tříd orgánových systémů a preferovaných termínů. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny s danou frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající frekvence pro každou třídu orgánových systémů.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté
infekce a infestace	infekce horních cest dýchacích	infekce rýma gastroenteritida chřipka pustula v ústech perirektální absces pneumonie sinusitida
poruchy krve a lymfatického systému	pokles hemoglobinu	snížený počet leukocytů
poruchy metabolismu a výživy	snížená chuť k jídlu snížení tělesné hmotnosti	dehydratace hypermagnezemie hypokalemie hypalbuminemie hyponatremie
psychiatrické poruchy		depresivní nálada
poruchy nervového systému		cerebrální ischemie bolest hlavy závrať parestezie
respirační, hrudní a mediastinální poruchy		kašel epistaxe laryngeální/orofaryngeální bolest nazální kongesce
gastrointestinální poruchy	zvracení průjem nauzea bolest břicha ^a zácpa	flatulence kolitida dyspepsie gastritida krvácení v nižší gastrointestinální oblasti
poruchy jater a žlučových cest	zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy zvýšení hladiny alaninaminotransferázy snížení hladiny bikarbonátu v krvi	snížení hladiny kreatininu v krvi
poruchy kůže a podkožní tkáň		vyrážka pruritus suchá kůže hyperpigmentace kůže
poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		muskuloskeletální bolest bolest zad bolest končetin
celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava	horečka bolest na hrudi zimnice
poranění, otravy a procedurální komplikace		zlomenina zubu

^a Bolest břicha zahrnuje bolest břicha a bolest horní části břicha.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Gastrointestinální nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly gastrointestinální nežádoucí účinky (zvracení [85,7 %], průjem [77,8 %], nauzea [38,1 %]). Z pacientů se zvracením souvisejícím s léčbou mělo 29 (53,7 %) pacientů zvracení stupně 1 (definované jako nepotřeba intervence) a 25 (46,3 %) mělo zvracení stupně 2 (definované jako potřeba ambulantní intravenózní hydratace; nutný lékařský zásah). Z pacientů s nauzeou související s léčbou mělo 23 (95,8 %) nauzeu stupně 1 (definovanou jako ztráta chuti k jídlu bez změny stravovacích návyků) a 1 (4,2 %) pacient měl nauzeu stupně 2 (definovanou jako snížený perorální příjem bez významného úbytku tělesné hmotnosti, dehydratace nebo podvýživy). Během prvních 4 měsíců léčby v klinické studii ProLon1 se u 19 (67,9 %) pacientů vyskytlo zvracení a u 10 (35,7 %) pacientů nauzea. Na konci léčby bylo u 4 (14,3 %) pacientů nutné podat antiemetika nebo léky proti nauzece (viz bod 4.4). Celkem 4 pacienti léčbu předčasně ukončili, většinou z důvodu nauzey nebo zvracení.

Většina pacientů s průjmem souvisejícím s léčbou (přibližně 94 %) měla lehký nebo středně těžký průjem; 38 (77,6 %) pacientů hlásilo průjem související s léčbou stupně 1 (definovaný jako zvýšení o méně než čtyři stolice denně oproti výchozímu stavu) a 8 (16,3 %) pacientů uvedlo průjem související s léčbou stupně 2 (definovaný jako zvýšení o čtyři až šest stolic denně oproti výchozímu stavu; omezení základních činností každodenního života). Tři (6,1 %) pacienti hlásili průjem stupně 3 (definovaný jako zvýšení počtu stolic o sedm nebo více za den oproti výchozímu stavu, indikovaná hospitalizace, závažné zvýšení stomického vylučování ve srovnání s výchozím stavem, omezení sebeobslužných činností v každodenním životě). Během prvních 4 měsíců léčby v klinické studii ProLon1 byl zaznamenán průjem u 23 (82,1 %) pacientů, přičemž na konci léčby se průjem vyskytoval u 3 (10,7 %) pacientů. Dvanáct (42,9 %) pacientů bylo léčeno loperamidem.

Elektrolytové abnormality

Elektrolytové abnormality (hypermagnezemie, hypokalemie, hyponatremie) se vyskytly u 4 (6,3 %) pacientů. Ze 2 pacientů, u kterých se vyskytla hypermagnezemie, měli 2 (100 %) pacienti hypermagnezemií stupně 1 (definovanou jako horní hranice normy [ULN] až 3,0 mg/dl; ULN až 1,23 mmol/l). Ze 2 pacientů, u nichž došlo k hypokalemii, měl 1 (50 %) pacient hypokalemii stupně 1 (definovanou jako spodní limit normálu [LLN] až 3,0 mmol/l) a 1 (50 %) měl hypokalemii stupně 3 (definovanou jako 3,0 až 2,5 mmol/l; indikována hospitalizace). Z 1 pacienta s hyponatremií měl 1 (100 %) pacient hyponatremii stupně 1 (definovanou jako LLN až 130 mmol/l). Dehydratace byla zaznamenána u 3 (4,8 %) pacientů. Ze 3 pacientů, u kterých došlo k dehydrataci, měl 1 (33,3 %) pacient dehydrataci stupně 1 (definovanou jako indikace zvýšeného množství perorálních tekutin, suché sliznice, snížená hladina kožního turgoru) a 2 (66,7 %) pacienti dehydrataci stupně 2 (definovanou jako indikace intravenózního příjmu tekutin).

Zvýšení hladiny aminotransferáz

Zvýšená hladina alaninaminotransferázy (ALT) byla zaznamenána u 14 (50,0 %) pacientů léčených v klinické studii ProLon1. U 11 (78,6 %) pacientů se zvýšenou hladinou alaninaminotransferázy došlo ke zvýšení stupně 1 (definovanému jako vyšší než ULN až do 3násobku ULN, pokud byla výchozí hodnota normální; 1,5 až 3násobek výchozí hodnoty, pokud byla výchozí hodnota abnormální), u 1 (7,1 %) pacienta ke zvýšení stupně 2 (definovanému jako 3 až 5násobek ULN, pokud byla výchozí hodnota normální; 3 až 5násobek výchozí hodnoty, pokud byla výchozí hodnota abnormální) a u 2 (14,3 %) pacientů ke zvýšení stupně 3 (definovanému jako 5 až 20násobek ULN, pokud byla výchozí hodnota normální; 5 až 20násobek výchozí hodnoty, pokud byla výchozí hodnota abnormální).

Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST) byla zaznamenána u 18 (64,3 %) pacientů léčených v klinické studii ProLon1. U 17 (94,4 %) pacientů došlo ke zvýšení stupně 1 (definovanému jako vyšší než ULN až do 3násobku ULN, pokud byla výchozí hodnota normální; 1,5 až 3násobek výchozí hodnoty, pokud byla výchozí hodnota abnormální) a u 1 (5,6 %) pacienta ke zvýšení stupně 3 (definovanému jako 5 až 20násobek ULN, pokud byla výchozí hodnota normální; 5 až 20násobek výchozí hodnoty, pokud byla výchozí hodnota abnormální).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě akutního předávkování má být poskytnuta podpůrná lékařská péče, jak je klinicky indikováno, včetně výměny tekutin, aby se zabránilo elektrolytové nerovnováze, a včetně pečlivého sledování vitálních funkcí. Neexistuje žádné antidotum lonafarnibu, které by zvrátilo předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva, trávicí trakt a metabolismus, různá léčiva, ATC kód: A16AX20

Mechanismus účinku

Lonafarnib je látka modifikující onemocnění, která zabraňuje farnesylovači, čímž snižuje akumulaci aberrantních progerinových a progerinu podobných bílkovin ve vnitřním jaderném obalu buňky. To má za následek zachování integrity buněk a normální funkce. Nahromadění progerinových a progerinu podobných bílkovin v buňkách ve stěnách velkých krevních cév způsobuje zánět a fibrózu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost a bezpečnost lonafarnibu byla hodnocena ve dvou studiích fáze 2 (ProLon1 a ProLon2). Obě studie byly jednocentrické, otevřené jednoramenné studie, které hodnotily účinnost a bezpečnost lonafarnibu u pacientů s geneticky potvrzeným syndromem HGPS nebo progeroidní laminopatií s deficitem zpracování. Analýza byla provedena kombinací studií do souhrnné analýzy za účelem vyhodnocení rozdílů v přežití mezi pacienty se syndromem HGPS léčenými lonafarnibem a těmi, kteří dosud nebyli léčeni lonafarnibem. Analýzy přežití byly provedeny po jednom, dvou a třech letech na základě období monoterapie lonafarnibem ve studii ProLon1 nebo ProLon2, a zda byl pacient naživu ke dni 1. srpna 2021, neboli k poslednímu sledování.

Ve studii ProLon1 bylo 28 pacientů (26 pacientů s klasickým syndromem HGPS, 1 pacient s neklasickým syndromem HGPS a 1 pacient s progeroidní laminopatií s heterozygotní mutací genu *LMNA* s akumulací proteinů podobných progerinu). Pacienti dostávali lonafarnib po dobu 24 až 30 měsíců. Pacienti zahájili léčbu lonafarnibem v dávce 115 mg/m² dvakrát denně. Po 4 měsících léčby došlo u pacientů, kteří léčbu snášeli, ke zvýšení dávky na 150 mg/m² dvakrát denně. Z 28 léčených pacientů bylo do hodnocení přežití zařazeno 27 pacientů se syndromem HGPS (16 dívek, 11 chlapců). Medián věku při zahájení léčby byl u těchto 27 pacientů 7,5 roku (rozmezí: 3 až 16 let). Na začátku studie byli všichni pacienti mladší 18 let.

Ve studii ProLon2 bylo 35 pacientů (34 pacientů s klasickým syndromem HGPS a 1 pacient s neklasickým syndromem HGPS). Pacienti dostávali lonafarnib po dobu 12 až 36 měsíců. Pacienti byli léčeni lonafarnibem v dávce 150 mg/m² dvakrát denně. Z 35 léčených pacientů byli do hodnocení přežití zařazeni všichni. Medián věku při zahájení léčby byl 6,0 let (rozmezí: 2 až 17 let). Na začátku studie byli všichni pacienti mladší 18 let.

Z 63 pacientů ve studiích ProLon1 a ProLon2 vyžadovalo 15 (24 %) určitou formu úpravy dávkování. Jeden (2 %) pacient předčasně ukončil léčbu, u 11 (17 %) pacientů došlo k přerušení léčby a u 3 (5 %) pacientů došlo ke snížení dávky. U 10 pacientů (10/63, 16 %) byla přijata opatření spojená s gastrointestinálními potížemi, známým a častým nežádoucím účinkem lonafarnibu.

Retrospektivní analýza přežití za 3 roky byla založena na údajích o úmrtnosti od 62 pacientů se syndromem HGPS (27 dosud neléčených pacientů ve studii ProLon1 a 35 dosud neléčených pacientů

ve studii ProLon2) léčených monoterapií lonafarnibem a na údajích od odpovídajících neléčených pacientů v samostatné kohortě s přirozenou anamnézou.

Průměrná délka života pacientů se syndromem HGPS léčených lonafarnibem se během prvních 3 let sledování zvýšila v průměru o 0,44 až 0,47 let (bez úpravy podle věku na začátku léčby a s úpravou podle věku na začátku léčby). Vzhledem k nejistotě dostupných údajů to však může být pouze 2,4 měsíce.

V době posledního sledování (tj. 1. srpna 2021) se průměrná délka života pacientů se syndromem HGPS léčených lonafarnibem zvýšila v průměru o 4,3 roku. Vzhledem k omezenému množství informací v souborech údajů to může být pouze 2,6 roku. Výsledky z posledního sledování mají být interpretovány s určitou opatrností, protože pacienti mezitím podstoupili další (potenciálně přínosnou) léčbu.

Souhrn analýzy přežití je uveden v tabulce 4.

Tabulka 4: Shrnutí analýzy přežití pro pacienty s Hutchinsonovým-Gilfordovým progerickým syndromem (léčené lonafarnibem oproti kohortě s vnější přirozenou anamnézou)

	Rozdíl v RMST* v rocích (95% CI)	Poměr rizik* (95% CI)
sledování po 3 letech	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
poslední sledování (1. srpna 2021)	4,338 (2,551; 6,126) P1+P2	0,28 (0,154; 0,521) P1+P2
sledování po 2 letech	0,237 (0,074; 0,401) P1+P2	0,29 (0,097; 0,838) P1+P2
sledování po 1 roce	0,094 (0,034; 0,154) P1+P2	0,20 (0,054; 0,732) P1+P2

CI = interval spolehlivosti; P1 = ProLon1; P2 = ProLon2; RMST = omezená průměrná doba přežití
Ve studii ProLon1 bylo 27 pacientů a ve studii ProLon2 35 pacientů.

* Odhady vycházejí z této shody: pro každého pacienta s lonafarnibem byl vybrán náhodný shodný počet neléčených pacientů se stejným pohlavím a stejným kontinentem. Pacienti s lonafarnibem byli sekvenčně spárováni od pacienta s lonafarnibem, který byl na začátku nejstarší, k nejmladšímu. Věk na začátku léčby u neléčeného pacienta ve stejném páru byl stanoven jako u pacienta léčeného lonafarnibem. Pokud u neléčeného pacienta došlo k delšímu sledování než u pacienta léčeného lonafarnibem ve stejném páru, bylo toto sledování cenzorováno po celou dobu sledování pacienta léčeného lonafarnibem. Regresní analýza omezené průměrné doby přežití a Coxova regresní analýza proporcionálních rizik pro poměr rizik zahrnovaly pohlaví a kontinent jako stratifikační faktory a věk na začátku léčby jako kovariát.

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění nebylo možné získat úplné informace o tomto léčivém přípravku. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost nebyla hodnocena. Lonafarnib se vstřebává perorální cestou. Medián doby do dosažení maximální koncentrace (t_{max}) byl 2 až 4 hodiny. Po opakovaném podání lonafarnibu (100 mg dvakrát denně po dobu 5 dnů) zdravým dobrovolníkům byla průměrná maximální koncentrace 964 ng/ml pozorovaná v mediánu doby 4 hodin (rozmezí 2 až 5 hodin).

U zdravých dobrovolníků byla expozice po jednorázové perorální dávce 75 mg lonafarnibu ve formě neporušené tobolky porovnána s expozicí po jednorázové perorální dávce 75 mg obsahu tobolky lonafarnibu smíchaného s pomerančovou šťávou (pokyny k mísení obsahu tobolky s pomerančovou šťávou jsou uvedeny v bodě 6.6). Pokud byl obsah tobolky smíchan s pomerančovou šťávou, hodnota

C_{\max} lonafarnibu byla snížena o 9 % a hodnota AUC byla snížena o 8 % v porovnání s podáním neporušené tobolky.

U zdravých dobrovolníků po jednorázové perorální dávce 100 mg lonafarnibu snížila potrava absorpci lonafarnibu a relativní perorální biologická dostupnost při podání přípravku po jídle oproti podání na lačno činila 48 % na základě hodnoty C_{\max} a 77 % na základě hodnoty AUC. Vícedávkové podávání lonafarnibu spolu s jídlem zdravým dospělým subjektům nemělo významný vliv na biologickou dostupnost a vedlo k nižší variabilitě mezi subjekty (~16 %).

U zdravých dobrovolníků se akumulční poměr odhaduje na 4,46 u hodnoty $AUC_{\text{TAU}}/AUC_{0-12}$ a 3,36 u hodnoty C_{\max} .

Intraindividuální variabilita je 20,79 % u hodnoty C_{\max} a 21,13 % u AUC_{TAU} a interindividuální variabilita je 36,92 % u C_{\max} a 50,75 % u AUC_{TAU} .

Distribuce

Vazba lonafarnibu na plazmatické proteiny *in vitro* byla ≥ 99 % v rozmezí koncentrací od 0,5 do 40,0 mikrogramů/ml. Poměr koncentrace v krvi ku plazmě byl 0,992 až 1,56.

Lonafarnib vykazuje farmakokinetiku závislou na čase. Z porovnání studií u zdravých dospělých dobrovolníků s jednorázovou dávkou 75 mg lonafarnibu na 75 mg lonafarnibu dvakrát denně po dobu 5 dnů vyplývá, že zdánlivý distribuční objem lonafarnibu je po opakovaném podávání lonafarnibu po dobu 5 dnů snížen o 60 % (242 l a 97,4 l).

Biotransformace

Lonafarnib je ve velké míře metabolizován játry. Lonafarnib představoval 50 % až 57 % profilované plazmatické radioaktivity. Celkové zachycení v plazmě u dvou sledovaných metabolitů: HM17 (15,1 %) a HM21 (13,9 %), bylo tedy zachyceno celkem 79 % až 86 % plazmatické radioaktivity. Běžné metabolické cesty zahrnovaly oxidaci, dehydrogenaci a kombinace těchto dvou procesů. Většina metabolitů vyplynula ze strukturálních změn v oblasti lonafarnibu, kde je zavěšený piperidinový kruh.

HM21 je farmakologicky aktivní metabolit. Po perorálním podání dávky 100 mg lonafarnibu dvakrát denně po dobu 5 dnů má HM21 maximální plazmatickou koncentraci 94,8 ng/ml, ke které dochází přibližně po 4 hodinách (rozmezí: 3 až 6), s hodnotou AUC_{TAU} 864 ng*h/ml. Po perorálním podání dávky 75 mg lonafarnibu dvakrát denně po dobu 5 dnů má HM21 maximální plazmatickou koncentraci 82,1 ng/ml po přibližně 3 hodinách (rozmezí: 3 až 5), s hodnotou AUC_{TAU} 767 ng*h/ml.

Studie metabolismu *in vitro* naznačují, že enzymy CYP3A4 a CYP3A5 jsou zodpovědné především za oxidativní metabolismus lonafarnibu a že lonafarnib je *in vivo* substrátem enzymu CYP3A4.

V moči a stolici bylo charakterizováno/zjištěno 21 metabolitů. Žádný jednotlivý necharakterizovaný metabolit nepředstavoval více než 5 % dávky.

Transportéry

Na základě údajů *in vitro* je lonafarnib s největší pravděpodobností substrátem P-glykoproteinu a není substrátem transportérů BCRP, OCT1, OATP1B1 a OATP1B3.

Eliminace

Studie absorpce, metabolismu a exkrece, pomocí značení isotopem ^{14}C , provedená u zdravých dobrovolníků po jednorázovém podání lonafarnibu ukázala, že radioaktivita spojená s lékem byla primárně vylučována stolicí. Průměrné kumulativní vylučování radioaktivity bylo 61 % ve stolici a

méně než 1 % v moči až do 24 hodin po podání dávky (celkové zachycení při stanovení hmotnostní bilance bylo 62 %).

Lonafarnib vykazuje farmakokinetiku závislou na čase. Z porovnání studií u zdravých dospělých dobrovolníků, kteří užili jednorázovou dávku 75 mg lonafarnibu, a u těch, kteří užívali 75 mg lonafarnibu dvakrát denně po dobu 5 dnů, vyplývá, že po opakovaném podávání lonafarnibu po dobu 5 dnů byla clearance lonafarnibu snížena o 75 % (48,2 l/h oproti 12,1 l/h) a hodnota $t_{1/2}$ se zvýšila o 60 % (3,5 h oproti 5,6 h).

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

Lonafarnib nebyl zkoumán u pacientů s poruchou funkce jater. Souběžné podání jednorázové perorální dávky 50 mg lonafarnibu (v kombinaci s jednorázovou perorální dávkou 100 mg ritonaviru) u subjektů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater prokázalo podobnou expozici lonafarnibu ve srovnání s normální kontrolní skupinou (normální jaterní funkce). Tyto výsledky naznačují, že u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávky nutná (viz bod 4.2). Lonafarnib je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3) z důvodu předpokládaného problému s bezpečností dekompenzace v důsledku rizika průjmu (viz body 4.4 a 4.8). Lonafarnib (a s největší pravděpodobností HM21) je rozsáhle metabolizován v játrech. Snížená funkce jater proto s největší pravděpodobností povede ke zvýšení expozice lonafarnibu (účinek na HM21 není znám) (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Přípravek lonafarnib nebyl zkoumán u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4). Lonafarnib a HM21 se vylučují močí pouze v omezené míře. Proto se neočekává, že by porucha funkce ledvin ovlivnila expozici lonafarnibu a HM21.

Pohlaví

U zdravých dobrovolníků naznačují farmakokinetické údaje po jednorázové perorální dávce 100 mg lonafarnibu, že expozice lonafarnibu (AUC_{0-inf}) jsou vyšší u žen (o 44 % vyšší) než u mužů. Na hodnotu C_{max} mělo pohlaví menší účinek (26 %) než na hodnotu AUC_{0-inf} .

Věk

U zdravých dobrovolníků po jednorázové perorální dávce 100 mg lonafarnibu ukazují farmakokinetické údaje vyšší expozice lonafarnibu (AUC_{0-inf}) u starších subjektů (o 59 % vyšší u subjektů ve věku 65 let nebo starších) ve srovnání s mladšími subjekty ve věku 18 až 45 let. Na hodnotu C_{max} měl věk menší účinek (27 %) než na hodnotu AUC_{0-inf} .

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U morčat neměl lonafarnib žádné účinky na interval QT ani QTc a u opic nebyly pozorovány žádné změny na elektrokardiogramu (EKG). Lonafarnib vyvolal mírné a izolované účinky na interval QT v EKG u potkanů při odhadované expozici podobné expozici pozorované u člověka.

Ve studiích s dobou trvání až 1 rok u opic nebylo možné stanovit hladinu bez pozorovaných nežádoucích účinků (NOAEL). Byla pozorována systémová toxicita v tříměsíčních a jednoletých studiích toxicity u potkanů a opic, které sledují opakované perorální podávání lonafarnibu v dávkách ≥ 30 mg/kg/den a ≥ 10 mg/kg/den, odpovídající nižším expozicím, než jaké jsou pozorovány u pacientů. Nálezy toxicity zahrnovaly supresi kostní dřeně, testikulární toxicitu a lymfoidní toxicitu u potkanů a opic, změny ledvin u potkanů (vakuolizaci, mineralizaci a nekrózu vnitřní renální meduly) a průjem a elektoretinografické změny u opic. Ve tříměsíční studii toxicity u opic byla u malého počtu opic, kterým byla podávána dávka 60 mg/kg/den, pozorována akutní morbidita v důsledku krvácení ve více orgánech, což odpovídá podobným expozicím pozorovaným u člověka (při dávce 150 mg/m² dvakrát denně). Ve studiích toxicity u opic byly pozorovány oční nálezy nekrózy jednotlivých buněk retinálních fotoreceptorů při dávce ≥ 40 mg/kg/den. V tříměsíční následné studii byly zaznamenány změny elektoretinografie při dávce ≥ 15 mg/kg/den, včetně podstatných změn skotopických amplitud

při dávce 60 mg/kg/den, které svědčí o perturbaci buněk tyčinek a poruše nočního vidění. Hladina NOAEL pro oční toxicitu lonafarnibu byla stanovena na 20 mg/kg/den, což odpovídá podobným expozicím pozorovaným u člověka (při dávce 150 mg/m² dvakrát denně).

Lonafarnib zvýšil preimplantační i postimplantační ztráty a snížil počet živých plodů u samic potkanů při dávkách ≥ 30 mg/kg/den. Při této úrovni dávky byl rovněž pozorován pokles tělesné hmotnosti matky a nižší tělesná hmotnost plodu. Hodnota NOAEL pro toxicitu u matky a u vrhů F1 byla stanovena na 10 mg/kg/den s odhadovanou úrovní expozice nižší, než je úroveň expozice pozorovaná u člověka při dávce 150 mg/m² dvakrát denně.

U samců potkanů a opic byla pozorována toxicita reprodukčních orgánů, včetně nižší hmotnosti varlat a nadvarlat, aspermie, změněné spermatogeneze a spermatogonického odpadu u samců potkanů při dávce ≥ 90 mg/kg/den a nižší hmotnosti varlat u samců opic při nejnižší testované dávce 10 mg/kg/den. Hodnota NOAEL nebo nejnižší testovaná dávka zohledňující tyto účinky odpovídá hladinám expozice nižším, než jsou hodnoty pozorované u člověka při dávce 150/m² dvakrát denně.

Lonafarnib prokázal teratogenní potenciál při klinicky relevantních expozicích u králíků bez mateřské toxicity, se zvýšeným výskytem malformací a změn ve vývoji kostry plodu pozorovaných při nejnižší testované dávce 10 mg/kg/den, což odpovídá úrovni expozice nižší, než jaká je pozorovaná u člověka při dávce 150 mg/m² dvakrát denně. Toxicita u matky byla pozorována při dávce ≥ 40 mg/kg/den a toxicita jak pro matku, tak i embryofetální toxicita, včetně potratu, změny barvy moči, úbytku tělesné hmotnosti, zvýšení postimplantační ztráty a snížení fetální tělesné hmotnosti, byla pozorována při dávce 120 mg/kg/den, což odpovídá expozicím větším než těm pozorovaným u člověka (přibližně dvojnásobek a 25násobek expozice u člověka při dávce 150 mg/m² dvakrát denně). Ve studii prenatalního a postnatalního vývoje neměl lonafarnib u potkanů žádné nežádoucí účinky na generace F1 a F2. Lonafarnib se vylučuje do mléka po perorálním podání potkanům v laktaci, přičemž průměrný poměr koncentrace mléka k plazmě je 1,5 za 12 hodin.

Na základě výsledků testů *in vitro*, včetně testů na reverzní mutace u bakterií a testu chromozomových aberací s použitím lidských lymfocytů z periferní krve, lonafarnib celkově nepředstavuje genotoxické riziko. V mikronukleovém testu kostí u myši *in vivo* nebyl lonafarnib genotoxický při dávkách až 50 a 60 mg/kg/den (intraperitoneální injekce) u samců a samic myši. Tyto úrovně dávek jsou však nižší než klinicky relevantní dávka.

Kancerogenní potenciál lonafarnibu nebyl zkoumán.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek

povidon
poloxamer
sodná sůl kroskarmelózy
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát

Obal tobolek

želatina (E 171)
oxid titaničitý
žlutý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172) (pouze 75mg tobolek)
slunečnicový lecithin (E 322)

Černý inkoust

šelak
černý oxid železitý (E 172)
propylenglykol
koncentrovaný roztok amoniaku
hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička obsahující nádobku s vysoušedlem a tobolky s indukčním těsněním a polypropylenovým víčkem. Velikost balení: 30 tvrdých tobolek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Pacienti, kteří nejsou schopni polykat celé tobolky

Pokud tobolky nelze spolknout vcelku, je možné tobolky otevřít a obsah tobolky smíchat s pomerančovou šťávou.

Krok 1: Pomocí čisté odměrky na lék odměřte buď 5 ml, nebo 10 ml pomerančové šťávy. Můžete použít 5 ml nebo 10 ml pomerančové šťávy.

Krok 2: Do čisté nádobky nalijte pomerančovou šťávu odměřenou v **kroku 1**.

Krok 3 Držte tobolku nad nádobkou s pomerančovou šťávou. Uchopte tobolku na obou stranách mezi palcem a ukazováčkem. Jemně otočte konci tobolky a odtáhněte je od sebe.

Krok 4: Obsah tobolky vyprázdněte přímo do nádobky s pomerančovou šťávou.

Krok 5: Pomocí čisté lžičky obsah tobolky dobře promíchejte s pomerančovou šťávou. Pokud se má užít pouze jedna tobolka, přeskočte na **krok 7**. Pokud se mají užít dvě tobolky, pokračujte v **kroku 6**.

Krok 6: Pokud se užijí 2 tobolky, opakujte kroky 1 až 5 s druhou tobolkou. Po dokončení přejděte na **kroky 7, 8 a 9**.

Krok 7: Celou směs vypijte s jídlem přibližně do 10 minut od přípravy. Každá dávka musí být smíchána a zkonsumována do 10 minut. Směs se má připravovat pouze v době, kdy se má konzumovat.

Krok 8: Vypláchněte odměrku na lék používanou k odměření pomerančové šťávy a naplňte ji 5 ml vody na každou tobolku smíchanou s pomerančovou šťávou.

Krok 9: Nalijte vodu odměřenou v **kroku 8** do nádobky, kterou používáte ke smíchání přípravku Zokinvy a pomerančové šťávy. Jemně krujte vodou v nádobce. Vodu vypijte.

Pacienti s plochou povrchu těla v rozmezí 0,30 m² až 0,38 m², pacienti užívající přípravek Zokinvy souběžně se slabým inhibítorem CYP3A s přetrvávající toxicitou nebo pacienti s dysfunkčním polymorfismem CYP3A4, kteří vyžadují sníženou denní dávku nižší nebo rovnou 50 mg

Pacienti s plochou povrchu těla mezi 0,30 m² a 0,38 m² vyžadují denní dávku 75 mg (37,5 mg dvakrát denně). Někteří pacienti užívající přípravek Zokinvy souběžně se slabým inhibítorem CYP3A, u nichž přetrvávají nežádoucí účinky, nebo pacienti s dysfunkčním polymorfismem CYP3A4 mohou vyžadovat denní dávku 50 mg (25 mg dvakrát denně). V těchto případech bude nutné smíchat tobolku přípravku Zokinvy v dávce 75 mg nebo 50 mg s 10 ml pomerančové šťávy, aby bylo dosaženo odpovídající dávky. Vypijte se pouze polovina ze 10ml směsi, čímž dosáhnete dávky buď 25 mg, nebo 37,5 mg.

Krok 1: Použijte čistou odměrku na lék a naplňte ji 10 ml pomerančové šťávy.

Krok 2: Do čisté nádobky na míchání nalijte pomerančovou šťávu odměřenou v **kroku 1**.

Krok 3 Nad nádobkou s pomerančovou šťávou držte buď tobolku přípravku Zokinvy 75 mg, nebo 50 mg, v závislosti na pokynech svého lékaře. Uchopte tobolku na obou stranách mezi palcem a ukazováčkem. Jemně otočte konci tobolky a odtáhněte je od sebe.

Krok 4: Obsah tobolky vyprázdněte přímo do nádobky s pomerančovou šťávou.

Krok 5: Pomocí čisté lžičky obsah tobolky dobře promíchejte s pomerančovou šťávou.

Krok 6: Z mísicí nádobky nalijte 5 ml směsi pomerančové šťávy a přípravku do čisté odměrky na lék.

Krok 7: Vypijte 5 ml směsi s jídlem přibližně do 10 minut po přípravě. Každá dávka musí být smíchána a konzumována do 10 minut. Směs se má připravovat pouze v době, kdy se má konzumovat.

Krok 8: Odměrku na lék použitou ke konzumaci směsi naplňte 5 ml vody.

Krok 9: Jemně krujte vodou v odměrce na lék. Vodu vypijte.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO
REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění přípravku

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunner Straße 63/18-19
A-1230 Vídeň
Rakousko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle čl. 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): za účelem další charakterizace bezpečnosti, účinnosti a kvality života v souvislosti se zdravím u pacientů s Hutchinsonovým-Gilfordovým progerickým	Výroční zprávy o studiích budou předkládány spolu s každoročním přehodnocením.

syndromem a progeroidními laminopatiemi s deficitem zpracování předloží držitel rozhodnutí o registraci výsledky prospektivní observační kohortové studie založené na registru.	
---	--

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA (ZOKINVY 50 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zokinvy 50 mg tvrdé tobolky
lonafarnib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 50 mg lonafarnibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Vysoušedlo nepolykejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI, ČÍSLO/ČÍSLA

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1660/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Zokinvy 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČCE (ZOKINVY 50 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zokinvy 50 mg tvrdé tobolky
lonafarnib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 50 mg lonafarnibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Vysoušedlo nepolykejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI, ČÍSLO/ČÍSLA REGISTRACE

12. 1REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1660/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (ZOKINVY 75 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zokinvy 75 mg tvrdé tobolky
lonafarnib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 75 mg lonafarnibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Vysoušedlo nepolykejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI, ČÍSLO/ČÍSLA REGISTRACE

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1660/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Zokinvy 75 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY (75 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zokinvy 75 mg tvrdé tobolky
lonafarnib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 75 mg lonafarnibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Vysoušedlo nepolykejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI, ČÍSLO/ČÍSLA REGISTRACE

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1660/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Zokinvy 50 mg tvrdé tobolky

Zokinvy 75 mg tvrdé tobolky

lonafarnib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Zokinvy a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zokinvy užívat
3. Jak se přípravek Zokinvy užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zokinvy uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Zokinvy a k čemu se používá

Co je přípravek Zokinvy

Přípravek Zokinvy obsahuje léčivou látku lonafarnib.

K čemu se přípravek Zokinvy používá

Tento léčivý přípravek se používá k léčbě pacientů ve věku od 12 měsíců s těmito vzácnými poruchami:

- Hutchinsonův-Gilfordův progerický syndrom
- progeroidní laminopatie s deficitem zpracování

Tato onemocnění jsou způsobena změnami v genech potřebných k tvorbě určitých bílkovin. Normální verze těchto bílkovin pomáhají udržovat buňky silné a stabilní. Pozměněné geny však způsobují hromadění škodlivých forem bílkovin zvaných progerin nebo bílkovin podobných progerinu. Tyto škodlivé bílkoviny vedou k poškození buněk, které připomíná účinky stárnutí.

Jak přípravek Zokinvy působí

Přípravek Zokinvy působí tak, že pomáhá snižovat hromadění škodlivých progerinů a bílkovin podobných progerinu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zokinvy užívat

Neužívejte přípravek Zokinvy,

- jestliže jste alergický(á) na lonafarnib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- souběžně s léčivými přípravky známými jako silné inhibitory CYP3A (které mohou omezit odbourávání přípravku Zokinvy v těle, což vede k více nežádoucím účinkům, viz část „Další léčivé přípravky a přípravek Zokinvy“ níže),
- souběžně s léčivem midazolam,
- souběžně s léčivými přípravky atorvastatin, lovastatin, simvastatin,
- jestliže máte těžkou poruchu funkce jater.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Zokinvy se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Okamžitě informujte svého lékaře, jestliže:

- je Vám více než 10 let. Výsledky léčby se mohou lišit v závislosti na věku, kdy začnete přípravek Zokinvy užívat,
- trpíte přetrvávajícím zvracením nebo průjmem a déletrvající ztrátou chuti k jídlu nebo ubýváním tělesné hmotnosti (viz bod 4),
- začnete užívat lék proti průjmu loperamid. Vzhledem ke vzájemnému ovlivnění mezi přípravkem Zokinvy a loperamidem bude důležité, aby Vám lékař poskytl pokyny k dávkování a sledoval, jak tento přípravek užíváte,
- podstupujete chirurgický zákrok. Souběžně s přípravkem Zokinvy nesmíte užívat midazolam, přípravek běžně používaný během chirurgického zákroku. Lékař Vám může poskytnout pokyny pro tuto situaci,
- zaznamenáte v krevních testech zvýšené hladiny jaterních enzymů. Lékař bude během užívání tohoto přípravku sledovat funkci Vašich jater,
- se u Vás objeví jakékoli příznaky ledvinových potíží. Lékař bude během užívání tohoto přípravku sledovat funkci Vašich ledvin,
- zaznamenáte jakékoli nové změny zraku. Lékař bude během užívání tohoto přípravku sledovat Váš zrak a zdraví očí,
- užíváte léčivý přípravek, který je středně silným nebo silným induktorem CYP3A. Těmto typům léčivých přípravků je třeba se vyhnout (viz Další léčivé přípravky a přípravek Zokinvy níže),
- užíváte léčivý přípravek, který je středně silným inhibitorem CYP3A. Těmto typům léčivých přípravků je třeba se vyhnout (viz Další léčivé přípravky a přípravek Zokinvy níže),
- je Vám známo, že máte dysfunkční polymorfismus enzymu CYP3A4,
- máte progeroidní syndrom způsobený mutací genu jiného než *LMNA* nebo *ZMPSTE24*, který nezpůsobuje hromadění škodlivých proteinů zvaných progerin nebo proteinů podobných progerinu. Nepředpokládá se, že by přípravek Zokinvy byl u těchto jiných druhů progeroidních syndromů účinný. Mezi příklady progeroidních syndromů, u nichž se nepředpokládá, že by byl přípravek Zokinvy přínosný, patří Wernerův syndrom, Bloomův syndrom, Rothmundův-Thomsonův syndrom, Cockayneův syndrom, xeroderma pigmentosum, trichothiodystrofie a ataxie-telangiectázie.

Děti

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem do 12 měsíců, protože u této věkové skupiny nebyl studován.

Další léčivé přípravky a přípravek Zokinvy

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo které možná budete užívat.

Některé léčivé přípravky se mohou s přípravkem Zokinvy vzájemně ovlivňovat, pokud se užívají společně. S přípravkem Zokinvy se nesmí kombinovat tyto léčivé přípravky:

- léčivé přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A (mohou omezit odbourávání přípravku Zokinvy v těle, což vede k více nežádoucím účinkům; zeptejte se svého lékárníka nebo lékaře, zda některý z ostatních léčivých přípravků, které užíváte, je tohoto druhu),

- léčivé přípravky, které jsou slabými nebo středně silnými inhibitory CYP3A (mohou omezit odbourávání přípravku Zokinvy v těle, což vede k více nežádoucím účinkům; zeptejte se svého lékárníka nebo lékaře, zda některý z ostatních léčivých přípravků, které užíváte, je tohoto druhu). Užíváte-li slabý nebo středně silný inhibitor CYP3A, může Vám lékař dočasně snížit dávku přípravku Zokinvy,
- midazolam (používaný k léčbě epileptických záchvatů a u chirurgických zákroků – pokud se chystáte na chirurgický zákrok, informujte svého lékaře, že užíváte přípravek Zokinvy),
- atorvastatin, lovastatin nebo simvastatin (používané ke snížení hladiny cholesterolu v krvi),
- léčivé přípravky, které jsou silnými, středně silnými nebo slabými induktory CYP3A (tyto látky mohou zvýšit odbourávání přípravku Zokinvy v těle, kvůli čemuž je léčivý přípravek méně účinný; zeptejte se svého lékárníka nebo lékaře, zda některý z ostatních léčivých přípravků, které užíváte, je tohoto druhu),
- loperamid (používaný k léčbě průjmu). Dávka loperamidu nemá překročit 1 mg denně. Děti do 2 let nemají loperamid užívat,
- metformin (používaným k léčbě cukrovky 2. typu),
- léčivé přípravky, které jsou substráty CYP2C19 (zeptejte se svého lékárníka nebo lékaře, zda některý z ostatních léčivých přípravků, které užíváte, je tohoto druhu). Pokud musíte užívat substrát CYP2C19, může být nutné, aby Vám lékař upravil dávku substrátu CYP2C19 a pečlivěji sledoval nežádoucí účinky,
- třezalka tečkovaná nebo přípravky obsahující třezalku tečkovanou (rostlinný přípravek používaný k léčbě lehké deprese),
- léky, které jsou substráty P-glykoproteinu (zeptejte se svého lékárníka nebo lékaře, zda některý z ostatních léků, které užíváte, je tohoto druhu). Pokud musíte užívat substrát P-glykoproteinu, lékař možná bude muset upravit dávku substrátu P-glykoproteinu a pečlivěji sledovat nežádoucí účinky,
- léky, které jsou substráty OCT1 (zeptejte se svého lékárníka nebo lékaře, zda některý z ostatních léků, které užíváte, je tohoto druhu),
- perorální antikoncepce (užívaná ústy).

Přípravek Zokinvy s jídlem a pitím

Neužívejte přípravek Zokinvy s jídlem nebo pitím, které obsahuje grapefruit, brusinky, granátové jablko nebo plody pomerančovníku hořkého (tzv. hořký či sevilský pomeranč, jako např. pomerančová marmeláda). Potraviny nebo nápoje obsahující toto ovoce mohou zvyšovat nežádoucí účinky přípravku Zokinvy.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Přípravek Zokinvy nebyl testován u těhotných žen.

Podávání přípravku Zokinvy se v těhotenství nedoporučuje.

Ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět, musí během užívání přípravku Zokinvy a alespoň 1 týden po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Muži s partnerkami ve věku, kdy mohou otěhotnět, musí během užívání přípravku Zokinvy a alespoň 3 měsíce po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Pokud se k antikoncepci používají systémové steroidy, používejte navíc bariérovou metodu antikoncepce.

Není známo, zda se přípravek Zokinvy vylučuje do mateřského mléka a zda by mohl ovlivnit kojené dítě. Pokud si přejete kojít, poraďte se nejprve se svým lékařem o přínosech a možných rizicích kojení nebo ukončení léčby přípravkem Zokinvy.

Není dosud známo, zda tento přípravek ovlivňuje u mužů nebo žen plodnost.

Řízení dopravních prostředků a obsluha nástrojů nebo strojů

Přípravek Zokinvy má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání přípravku Zokinvy se může objevit únava.

Přípravek Zokinvy obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Zokinvy užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Přípravek Zokinvy se užívá ve formě 1 nebo 2 tobolek dvakrát denně s jídlem, a to s odstupem přibližně 12 hodin (ráno a večer). Dávka přípravku Zokinvy závisí na Vaší výšce a tělesné hmotnosti.
- Lékař Vám stanoví správnou počáteční dávku přípravku Zokinvy. To může znamenat užívání tobolek různé síly, aby se dosáhlo správného množství. Po 4 měsících léčby přípravkem Zokinvy Vám může lékař dávku zvýšit.
- Ujistěte se, že víte, kolik tobolek a jaké síly potřebujete užívat v každé dávce. Požádejte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, aby Vám to zapsali, včetně barvy tobolky (tobolek), která má být užitá v každé dávce).
- Tobolky užívejte s jídlem a zapíjejte je dostatečným množstvím vody, abyste je mohl(a) spolknout. Užívání přípravku Zokinvy s jídlem může přispět ke zmírnění nežádoucích účinků.

Pokud nedokážete tobolku přípravku Zokinvy spolknout vcelku

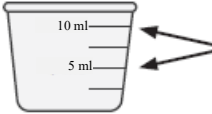
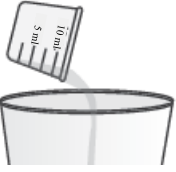



- Pokud nemůžete tobolku přípravku Zokinvy spolknout vcelku, použijte následující pokyny pro smíchání obsahu tobolky s pomerančovou šťávou.


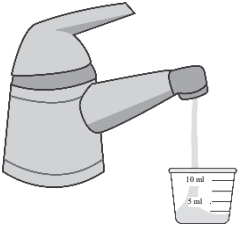

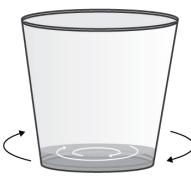
Co potřebujete ke smíchání přípravku Zokinvy s pomerančovou šťávou

- Pro každé použití smíchejte novou dávku přípravku Zokinvy.
- Vezměte správný počet tobolek přípravku Zokinvy pro Vaši dávku. Položte tobolku nebo tobolky na čistý rovný povrch.
- Používejte pouze pomerančovou šťávu. K mísení přípravku Zokinvy nepoužívejte jiné nápoje.
- Čistou odměrku na lék s ryskami 5 ml a 10 ml.
- Pro smíchání každé tobolky přípravku Zokinvy je třeba použít čistou nádobku.
- Čistou lžičku pro zamíchání směsi.



Jak přípravek Zokinvy smíchat s pomerančovou šťávou

<p>Krok 1:</p> <ul style="list-style-type: none">• Pomocí čisté odměrky na lék odměřte buď 5 ml, nebo 10 ml pomerančové šťávy.• Můžete použít 5 ml nebo 10 ml pomerančové šťávy.	 <p>Naplňte buď 5 ml, nebo 10 ml šťávy</p>
<p>Krok 2:</p> <p>Do čisté nádoby nalijte pomerančovou šťávu odměřenou v kroku 1.</p>	
<p>Krok 3</p> <ul style="list-style-type: none">• Držte tobolku přípravku Zokinvy nad nádobkou obsahující pomerančovou šťávu.• Uchopte tobolku na obou stranách mezi palcem a ukazováčkem.• Jemně otočte konci tobolky a odtáhněte je od sebe.	
<p>Krok 4:</p> <p>Veškerý obsah tobolky vyprázdněte do nádoby obsahující pomerančovou šťávu.</p>	
<p>Krok 5:</p> <ul style="list-style-type: none">• Pomocí čisté lžičky obsah tobolky dobře promíchejte s pomerančovou šťávou.• Pokud se má užít pouze jedna tobolka, přeskočte na krok 7.• Pokud se mají užít 2 tobolky, pokračujte krokem 6.	
<p>Krok 6:</p> <ul style="list-style-type: none">• Pokud se užijí 2 tobolky, zopakujte s druhou tobolkou kroky 1 až 5.• Po smíchání druhé tobolky – dvě porce mohou být buď smíchány v jedné nádobce, nebo zůstat zvlášť ve dvou nádobkách.• Po dokončení přejděte na kroky 7, 8 a 9.	

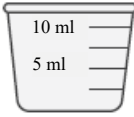
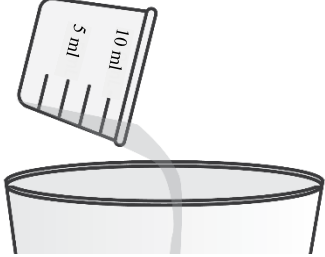
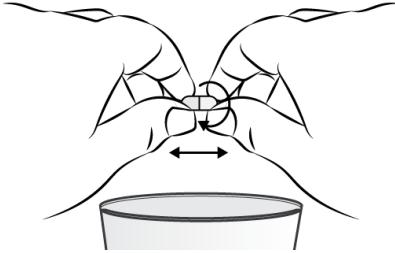
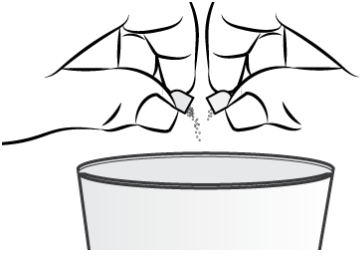

<p>Krok 7:</p> <p>Celou dávku přípravku Zokinvy užíjte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • s jídlem, • přibližně do 10 minut od přípravy. <p>Každá dávka musí být smíchána a zkonsumována do 10 minut. Směs se má připravovat pouze v době, kdy se má konzumovat.</p>	<p style="text-align: center;">UŽIJTE DO 10 minut</p> 
<p>Krok 8:</p> <p>Vypláchněte odměrku na lék používanou k odměření pomerančové šťávy a naplňte ji 5 ml vody na každou tobolku smíchanou s pomerančovou šťávou.</p>	
<p>Krok 9:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nalijte vodu naměřenou v kroku 8 do nádoby, kterou používáte ke smíchání přípravku Zokinvy a pomerančové šťávy (a). • Jemně kružte vodou v nádobce (b). Vodu vypijte. 	<p>a)</p>  <p>b)</p> 

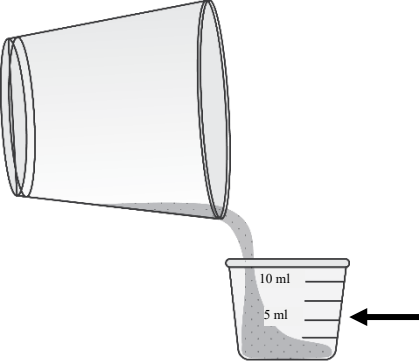

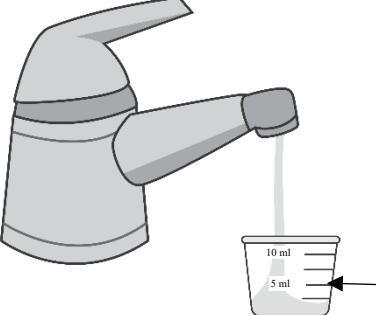
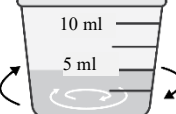
Pacienti, kteří zahajují léčbu přípravkem Zokinvy a mají plochu povrchu těla v rozmezí od 0,30 m² do 0,38 m², pacienti, kteří současně s přípravkem Zokinvy užívají slabý inhibitor CYP3A a u nichž přetrvávají nežádoucí účinky, a pacienti s dysfunkčním polymorfismem enzymu CYP3A4, kteří vyžadující sníženou denní dávku nižší nebo rovnou 50 mg

Před zahájením míchání přípravku Zokinvy s pomerančovou šťávou si přečtete část: Co potřebujete ke smíchání přípravku Zokinvy s pomerančovou šťávou.

U pacientů s plochou povrchu těla mezi 0,30 m² a 0,38 m² činí denní počáteční dávka přípravku Zokinvy 75 mg (37,5 mg dvakrát denně s jídlem). Každá dávka se připravuje čerstvá s použitím 75mg tobolky a smíchá se s 10 ml pomerančové šťávy. Pacient spotřebuje pouze polovinu 10ml směsi.

U pacientů užívajících souběžně přípravek Zokinvy a slabý inhibitor CYP3A, kteří trpí přetrvávajícími nežádoucími účinky nebo dysfunkčním polymorfismem CYP3A4, může lékař snížit denní dávku přípravku Zokinvy o 50 %. Každou dávku připravte čerstvou. Pokud je Vaše snížená denní dávka 50 mg (25 mg dvakrát denně), smíchejte obsah 50mg tobolky v 10 ml pomerančové šťávy. Pacient užije pouze polovinu 10ml směsi. Obecně platí, že 14 dní po ukončení léčby slabým inhibitorem CYP3A nebo po ukončení nežádoucích účinků lékař zvýší Vaši dávku na předchozí úroveň. Lékař Vám poskytne konkrétní pokyny.

<p>Krok 1:</p> <p>Použijte čistou odměrku na lék a naplňte ji 10 ml pomerančové šťávy.</p>	 <p>Naplňte 10 ml pomerančové šťávy</p>
<p>Krok 2:</p> <p>Do čisté nádoby na míchání nalijte pomerančovou šťávu odměřenou v kroku 1.</p>	
<p>Krok 3</p> <ul style="list-style-type: none"> Nad nádobkou s pomerančovou šťávou držte buď tobolku přípravku Zokinvy 75 mg, nebo 50 mg, v závislosti na pokynech svého lékaře. Uchopte tobolku na obou stranách mezi palcem a ukazováčkem. Jemně otočte konci tobolky a odtáhněte je od sebe. 	
<p>Krok 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> Veškerý obsah tobolky vyprázdněte do nádoby obsahující pomerančovou šťávu. 	
<p>Krok 5:</p> <p>Pomocí čisté lžičky obsah tobolky dobře promíchejte s pomerančovou šťávou.</p>	

<p>Krok 6:</p> <p>Z mísicí nádoby nalijte 5 ml směsi pomerančové šťávy a přípravku Zokinvy do čisté odměrky na lék.</p>	 <p>Naplňte do 5 ml.</p>
<p>Krok 7:</p> <p>Vypijte 5 ml směsi přípravku Zokinvy a pomerančové šťávy z odměrky na lék:</p> <ul style="list-style-type: none"> • s jídlem, • přibližně do 10 minut od přípravy. <p>Každá dávka musí být smíchána a zkonsumována do 10 minut. Směs se má připravovat pouze v době, kdy se má konzumovat.</p>	<p>UŽIJTE DO 10 minut</p> 
<p>Krok 8:</p> <p>Odměrku na lék použitou ke konzumaci směsi naplňte 5 ml vody.</p>	 <p>Naplňte do 5 ml.</p>
<p>Krok 9:</p> <p>Jemně kružte vodou v odměrce na lék. Vodu vypijte.</p>	

Během užívání přípravku Zokinvy pijte hodně vody

Při užívání přípravku Zokinvy je důležité pít velké množství vody a jiných tekutin. To může pomoci zmírnit problémy spojené s průjemem nebo zvracením.

Zeptejte se svého lékaře na množství vody nebo jiných tekutin, které byste měl(a) každý den pít.

Lékař s Vámi probere, jaké tekutiny můžete pít, aby bylo zajištěno, že jich každý den přijímáte správné množství.

Nejezte potraviny ani nepijte šťávy, které obsahují grapefruit, brusinky, granátové jablko nebo plody pomerančovníku hořkého (známé jako kyselé nebo hořké (sevillské) pomeranče).

Jestliže jste užil(a) více přípravku Zokinvy, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více tobolek, než jste měl(a), přestaňte přípravek užívat a kontaktujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Zokinvy

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku a do další plánované dávky zbývá 8 hodin nebo více, užijte vynechanou dávku s jídlem co nejdříve. Pokud do další plánované dávky zbývá méně než 8 hodin, vynechanou dávku přeskočte a pokračujte v užívání přípravku Zokinvy v další plánované dávce.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Zokinvy

Nepřestávejte užívat přípravek Zokinvy, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky Okamžitě informujte svého lékaře, jestliže:

- máte trvalý pocit na zvracení, zvracíte nebo máte průjem, které vedou ke ztrátě chuti k jídlu, úbytku tělesné hmotnosti nebo dehydrataci. Zvracení nebo průjem jsou velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10) a mohou vést k nedostatku elektrolytů, což vyžaduje podpůrnou léčbu. Lékař může sledovat Vaši tělesnou hmotnost, chuť k jídlu a množství jídla a pití, aby pomohl odhalit kterýkoli z těchto možných stavů nedostatku elektrolytů.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených závažných nežádoucích účinků.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- zvýšená hladina jaterních enzymů zjištěná krevními testy, která ukazuje na problémy s játry
- bolest břicha
- únava
- zácpa
- infekce vedlejších nosních dutin nebo jiné infekce horních cest dýchacích
- pokles hemoglobinu prokázaný krevními testy
- snížený bikarbonát prokázaný krevními testy

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- bolest a bolest těla, včetně bolesti zad a bolesti končetin
- horečka
- snížení hladiny sodíku, draslíku, albuminu, kreatininu zjištěné krevními testy
- zvýšení hladiny hořčiku zjištěné krevními testy
- kašel
- plynatost
- vyrážka
- svědění kůže
- nedokrevnost mozku (cévní mozková příhoda)
- bolest hlavy

- rýma
- překrvená nosní sliznice (ucpaný nos)
- krvácení z nosu
- bolest v krku
- deprese
- puchýřky v ústech (boláky v ústech)
- bolestivý otok podobný vředu v blízkosti řitního otvoru (perirektální absces)
- zápal plic (pneumonie)
- chřipka
- snížení počtu krvinek (např. počtu bílých krvinek) prokázané krevními testy
- brnění rukou a nohou
- závrať
- podráždění, zánět nebo vředy tlustého střeva (kolitida)
- trávicí potíže (mohou zahrnovat pocit nadýmání, nepříjemné pocity, pocit plnosti nebo plynatost),
- zánět žaludeční sliznice (gastritida)
- krvácení z tlustého střeva, konečníku nebo řitního otvoru
- suchá kůže
- ztmavnutí kůže (hyperpigmentace)
- bolest na hrudi
- zimnice
- zlomenina zubu

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Zokinvy uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Zokinvy obsahuje

- Léčivou látkou je lonafarnib.
Zokinvy 50 mg tvrdé tobolky: jedna tobolka obsahuje 50 mg lonafarnibu.
Zokinvy 75 mg tvrdé tobolky: jedna tobolka obsahuje 75 mg lonafarnibu.
- Dalšími složkami jsou:
Obsah tobolky: sodná sůl kroskarmelózy (viz bod 2 „Přípravek Zokinvy obsahuje sodík“),
magnesium-stearát, poloxamer, povidon a koloidní bezvodý oxid křemičitý

Tobolka:

Zokinvy 50 mg tvrdé tobolky: želatina, oxid titaničitý, žlutý oxid železitý a slunečnicový lecithin

Zokinvy 75 mg tvrdé tobolky: želatina, oxid titaničitý, žlutý oxid železitý, červený oxid železitý a slunečnicový lecithin

Tiskařský inkoust: šelak, černý oxid železitý

Jak přípravek Zokinvy vypadá a co obsahuje toto balení

Zokinvy 50 mg tvrdé tobolky jsou neprůhledné žluté tvrdé tobolky označené „LNF“ a „50“ černým inkoustem.

Zokinvy 75 mg tvrdé tobolky jsou neprůhledné světle oranžové tvrdé tobolky označené „LNF“ a „75“ černým inkoustem.

Balení lahvičky obsahuje 30 tvrdých tobolek a vysoušedlo. Vysoušedlo je v obalu a je umístěno v lahvičce obsahující tobolky.

Držitel rozhodnutí o registraci

EigerBio Europe Ltd.

1 Castlewood Avenue

Rathmines, D06 H685, Irsko

Výrobce

Patheon, část společnosti Thermo Fisher Scientific Inc.

2100 Syntex Court

Mississauga, Ontario

L5N 7K9

Kanada

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v MĚSÍC DEN.

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“.

Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze tohoto onemocnění nebylo možné získat o tomto léčivém přípravku úplné informace.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace týkající se tohoto léčivého přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

PŘÍLOHA IV

**ZÁVĚRY O UDĚLENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH
OKOLNOSTÍ PŘEDLOŽENÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Registrace přípravku za výjimečných okolností**

Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena registrace za výjimečných okolností, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.