

**LIITE I**

**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zokinvy 50 mg, kovat kapselit

Zokinvy 75 mg, kovat kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Zokinvy 50 mg, kovat kapselit

Yksi kapseli sisältää 50 mg lonafarnibia.

Zokinvy 75 mg, kovat kapselit

Yksi kapseli sisältää 75 mg lonafarnibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli (kapseli)

Zokinvy 50 mg, kovat kapselit

Kova kapseli, koko 4 (5 mm x 14 mm), läpikuultamaton keltainen, mustalla painetut merkinnät ”LNF” ja ”50”.

Zokinvy 75 mg, kovat kapselit

Kova kapseli, koko 3 (6 mm x 16 mm), läpikuultamaton vaaleanoranssi, mustalla painetut merkinnät ”LNF” ja ”75”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Zokinvy on tarkoitettu sellaisten vähintään 12 kuukauden ikäisten potilaiden hoitoon, joilla on geneettisesti vahvistettu Hutchinson-Gilfordin progeriaoireyhtymä (HGPS) tai pilkkomisvajeinen progeria-laminopatia, johon liittyy joko heterotsygoottinen *LMNA*-mutaatio ja progeriinin kaltaisen proteiinin kertyminen, tai homotsygoottinen tai yhdistelmäheterotsygoottinen *ZMPSTE24*-mutaatio.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavalla lääkäriellä on oltava kokemusta sellaisten potilaiden hoidosta, joilla on todettu progeriaoireyhtymä tai harvinaisia geneettisiä metabolisia oireyhtymiä.

## Annostus

### *Aloituseros*

Kaikkissa käyttöaiheissa suositeltu aloitusannos on 115 mg/m<sup>2</sup> kahdesti vuorokaudessa. Du Bois -kaavaa käytettiin kliinisissä tutkimuksissa, ja sitä tulisi käyttää kehon pinta-alan laskemiseen annostusta varten. Kaikki vuorokausiannokset pyöristetään lähimpään 25 mg:n lisäykseen ja jaetaan kahteen yhtä suureen tai lähes yhtä suureen annokseen (ks. taulukko 1). Annokset otetaan noin 12 tunnin välein (aamulla ja illalla).

**Taulukko 1: Suositeltu aloitusannos ja antoaikataulu annokselle 115 mg/m<sup>2</sup>, kehon pinta-alaan perustuva annostus**

Kehon pinta-ala (m <sup>2</sup> )	Vuorokauden kokonaisannos pyöristettynä lähimpään 25 mg:aan	Aamuannos kapseleina		Ilta-annos kapseleina	
		lonafarnibi 50 mg	lonafarnibi 75 mg	lonafarnibi 50 mg	lonafarnibi 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	

\* Jos potilaan kehon pinta-ala on 0,30–0,38 m<sup>2</sup>, 75 mg:n kapselin sisältö on sekoitettava 10 ml:aan appelsiinimehua. Puolet seoksesta (5 ml) vastaa 37,5 mg:n annosta lonafarnibia. Tämä annos valmistellaan ja otetaan kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 6.6).

### *Ylläpitoannos*

Neljän kuukauden hoidon jälkeen, kun aloitusannos on ollut 115 mg/m<sup>2</sup> kahdesti vuorokaudessa, annosta suurennetaan ylläpitoannokseen 150 mg/m<sup>2</sup> kahdesti vuorokaudessa (aamulla ja illalla). Kaikki vuorokausiannokset pyöristetään lähimpään 25 mg:n lisäykseen ja jaetaan kahteen yhtä suureen tai lähes yhtä suureen annokseen (ks. taulukko 2).

**Taulukko 2: Suositeltu ylläpitoannos ja antoaikataulu kehon pinta-alaan perustuvalla annostuksella 150 mg/m<sup>2</sup>**

Kehon pinta-ala (m <sup>2</sup> )	Vuorokauden kokonaisannos pyöristettynä lähimpään 25 mg:aan	Aamuannos kapseleina		Ilta-annos kapseleina	
		lonafarnibi 50 mg	lonafarnibi 75 mg	lonafarnibi 50 mg	lonafarnibi 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

### *Annoksen unohtaminen*

Jos annos jää ottamatta, se on otettava ruoan kanssa mahdollisimman pian, viimeistään 8 tuntia ennen seuraavaa suunniteltua annosta. Jos seuraavan suunnitellun annoksen ajankohtaan on jäljellä alle kahdeksan tuntia, unohtunut annos jätetään väliin ja annostusohjelmaa jatketaan seuraavalla suunnitellulla annoksella.

*Potilaat, joiden aloitusannos on 115 mg/m<sup>2</sup> ja joiden kehon pinta-ala on 0,30–0,38 m<sup>2</sup>*  
Potilaille on annettava 75 mg:n annos vuorokaudessa (37,5 mg kahdesti vuorokaudessa). 75 mg:n lonafarnibikapselin sisältö sekoitetaan 10 ml:aan appelsiinimehua. Vain puolet 10 ml:n seoksesta käytetään (ks. kohta 6.6).

*Annoksen muuttaminen potilailla, joilla on jatkuvaa oksentelua ja/tai ripulia, joka johtaa kuivumiseen tai painon laskuun*

Potilailla, joiden annosta on suurennettu annokseen 150 mg/m<sup>2</sup> kahdesti vuorokaudessa ja joilla on kuivumista tai painonlaskua aiheuttavaa toistuvaa oksentelua ja/tai ripulia (ks. kohta 4.4), annosta voidaan pienentää aloitusannokseen 115 mg/m<sup>2</sup> kahdesti vuorokaudessa. Kaikki vuorokausiannokset pyöristetään lähimpään 25 mg:n lisäykseen ja jaetaan kahteen yhtä suureen tai lähes yhtä suureen annokseen (ks. taulukko 1).

*Kuivumista tai painonlaskua aiheuttavan oksentelun ja/tai ripulin ehkäisy tai hoito*

Oksentelun ja/tai ripulin ehkäisyä tai hoitoa antiemeettisellä lääkkeellä ja/tai ripulilääkkeellä voidaan harkita (ks. kohta 4.4).

*Annoksen muuttaminen potilailla, jotka saavat jo kohtalaista CYP3A:n estäjää (ks. kohta 4.5)*

Jos lonafarnibi lisätään kohtalaisen CYP3A:n estäjän sisältävään hoito-ohjelmaan, lonafarnibin aloitusannoksen pienentäminen voi olla järkevää. Jos samanaikaisesti käytettävän kohtalaisen CYP3A:n estäjän käyttö lopetetaan, lonafarnibiannosta voidaan suurentaa (kehon pinta-alaan perustuva annostus).

*Annoksen muuttaminen potilailla, joilla tiedetään olevan CYP3A4-entsyymin dysfunktionaalisia polymorfismeja*

Potilaan lonafarnibin vuorokausiannosta on pienennettävä 50 %:lla, ja pienennetty vuorokausiannos on jaettava kahteen yhtä suureen annokseen. Jokainen annos pyöristetään lähimpään 25 mg:n lisäykseen. Annostus on joko 25 mg kahdesti vuorokaudessa, 50 mg kahdesti vuorokaudessa tai 75 mg kahdesti vuorokaudessa. Potilaiden, joiden vuorokausiannos on pienennetty 50 mg:aan (25 mg kahdesti vuorokaudessa), on sekoitettava 50 mg:n lonafarnibikapselin sisältö 10 ml:aan appelsiinimehua oikean annoksen saamiseksi. Vain puolet (5 ml) 10 ml:n seoksesta käytetään (ks. kohta 6.6). QTc-ajan seuranta suositellaan.

*Annoksen muuttaminen potilailla, jotka tarvitsevat parenteraalista midatsolaamia kirurgisessa toimenpiteessä*

Midatsolaamin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Potilaiden, jotka tarvitsevat parenteraalista midatsolaamia kirurgiseen toimenpiteeseen, on lopetettava lonafarnibin käyttö 14 vuorokautta ennen midatsolaamin antoa ja 2 vuorokaudeksi sen jälkeen.

*Erityiset yhteisvaikutukset elintarvikkeiden ja juomien kanssa*

Lonafarnibia ei saa ottaa sellaisten elintarvikkeiden tai mehujen kanssa, jotka sisältävät greippiä, karpaloo, granaattiomenaa tai pomeranssia eli ns. karvasta appelsiinia (*esim.* appelsiinimarmeladi) (ks. kohta 4.5). Lonafarnibin ottaminen näitä hedelmiä tai hedelmämehua sisältävien elintarvikkeiden tai juomien kanssa voi lisätä lonafarnibiin liittyviä haittavaikutuksia.

## Erityispotilasryhmät

*Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Annosta ei tarvitse mukauttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A tai B). Lonafarnibi on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

*Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Lonafarnibia ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Koska lonafarnibi ja sen metaboliitti HM21 erittyvät vain vähäisessä määrin virtsan kautta, annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Annostus on sama aikuisilla ja vähintään 12 kuukauden ikäisillä lapsilla.

Lonafarnibin turvallisuutta ja tehoa alle 12 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1).

### Antotapa

Lonafarnibi on tarkoitettu otettavaksi suun kautta. Kapseli on nieltävä kokonaisena. Kapselia ei saa pureskella. Annos otetaan aina ruoan kanssa.

Potilaille, jotka eivät pysty nielemään kapselia kokonaisena, ohjeet kapselin sisällön sekoittamisesta appelsiinimehuun ovat kohdassa 6.6.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin muulle farnesyylitransferaasiluokkaan kuuluvalla aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö vahvojen CYP3A:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).

Pääasiassa CYP3A4:n kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden, kuten midatsolaamin, atorvastatiinin, lovastatiinin ja simvastatiinin, samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

Potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C) (ks. kohta 5.2).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Ikä hoidon alussa

Lonafarnibihoito on aloitettava heti, kun diagnoosi on tehty. Kliiniset tiedot osoittavat, että lonafarnibihoiton odotettavissa oleva hyöty elossaoloaikaan on Hutchinson-Gilfordin progeriaoireyhtymää sairastavilla potilailla, jotka ovat aloittaneet hoidon 10-vuotiaana tai sitä vanhempana, pienempi kuin nuorempana hoidon aloittaneilla potilailla (ks. kohta 5.1).

Kun lonafarnibihoito aloitetaan vanhemmilla potilailla, on otettava huomioon haittavaikutukset (*eli* oksentelu, pahoinvointi ja ripuli) hoidon ensimmäisten kuukausien aikana.

### Maha-suolikanavan haittavaikutukset ja kuivuminen

Ilmoituksia on saatu elektrolyyttihäiriöistä (hypermagnesemia, hypokalemia, hyponatremia) (ks. kohta 4.8). Maha-suolikanavan haittavaikutusten vakavuutta on seurattava tarkasti etenkin hoidon neljän ensimmäisen kuukauden aikana. Kun maha-suolikanavan haittavaikutuksia ilmenee, potilaan painoa, energian kulutusta ja nesteen saantia on seurattava säännöllisesti. Joissakin tapauksissa jatkuva ripuli voi johtaa hypovolemiaan, johon on annettava hoitoa infuusiona tai suun kautta.

Ripulilääke loperamidilla hoidettavien potilaiden vointia on seurattava, jotta voidaan havaita haittavaikutukset, jotka liittyvät suurentuneeseen loperamidialtistukseen (ks. kohta 4.5).

### Potilaat, jotka tarvitsevat parenteraalista midatsolaamia kirurgiseen toimenpiteeseen

Lonafarnibin ja midatsolaamin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.5) äärimmäisen sedaation ja hengityslaman suurentuneen riskin vuoksi. Jos potilas tarvitsee midatsolaamia yleisanestesiassa kirurgista toimenpidettä varten, lonafarnibihoito on keskeytettävä 14 vuorokautta ennen parenteraalisen midatsolaamin antamista ja 2 vuorokaudeksi sen jälkeen.

### Maksan epänormaali toiminta

Maksaentsyymien, kuten aspartaattiaminotransferaasin tai alaniiniaminotransferaasin, pitoisuuksien nousua on raportoitu (ks. kohta 4.8). Maksan vajaatoiminnan merkkejä ja oireita on arvioitava säännöllisesti. Maksan toiminta on mitattava vuosittain tai aina, kun ilmenee uusia tai pahenevia maksan vajaatoiminnan merkkejä tai oireita.

### Munuaistoksisuus

Lonafarnibi aiheutti munuaistoksisuutta rotilla ja niillä havaittiin kliinisiä kemiallisia muutoksia ja muutoksia virtsassa, kun plasma-altistus vastasi suunnilleen ihmisen annosta (ks. kohta 5.3). Munuaisten vajaatoiminnan merkkejä ja oireita on arvioitava säännöllisesti. Munuaisten toimintaa on mitattava vuosittain tai aina, kun ilmenee munuaisten vajaatoimintaan liittyviä uusia tai pahenevia merkkejä tai oireita.

### Verkkokalvon toksisuus

Lonafarnibi aiheutti apinoilla sauvariippuvaista hämäränäön heikkenemistä, kun plasma-altistus vastasi ihmisen annosta (ks. kohta 5.3). Silmätutkimus on tehtävä vuosittain ja aina, jos hoidon aikana ilmenee uusia näköhäiriöitä.

### Kohtalaisten ja vahvojen CYP3A:n indusoiden samanaikainen käyttö

Kohtalaisten ja vahvojen CYP3A:n indusoiden samanaikainen käyttö voi heikentää lonafarnibin tehoa, ja sitä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

### CYP3A:n estäjien samanaikainen käyttö

Lonafarnibin ja vahvojen CYP3A:n estäjien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

### Heikkojen CYP3A:n indusoiden samanaikainen käyttö

Samanaikainen käyttö heikkojen CYP3A:n indusoiden kanssa voi heikentää lonafarnibin tehoa, ja sitä on vältettävä. Jos niiden käyttö on välttämätöntä, lonafarnibin annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.5).

### Henkilöt, joilla tiedetään olevan CYP3A4-entsyymien dysfunktionaalisia polymorfismeja

Henkilöiden, joilla tiedetään olevan CYP3A4:n dysfunktionaalinen polymorfismi, tulisi aloittaa hoito 50 prosentilla tavanomaisesta annoksesta. QTc-ajan seuranta on tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

### Muut progeriaoireyhtymät

Lonafarnibin ei odoteta olevan tehokas sellaisten progeriaoireyhtymien hoidossa, jotka johtuvat mutaatioista muissa kuin *LMNA*- tai *ZMPSTE24*-geneissä tai sellaisten laminopatioiden hoidossa, jotka eivät liity progeriinin kaltaisten proteiinien kertymiseen. Lonafarnibin ei odoteta olevan tehokas seuraavien progeriaoireyhtymien hoidossa: Wernerin oireyhtymä, Bloomin oireyhtymä, Rothmund–Thomsonin oireyhtymä, Cockaynen oireyhtymä, xeroderma pigmentosum, trikotiodystrofia ja ataksia-teleangiectasia.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Zokinvy sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lonafarnibi metaboloituu CYP3A4:n ja CYP3A5:n vaikutuksesta, ja sen tiedetään myös olevan kohtalainen CYP3A4:n estäjä. Näin ollen se autoinhiboi omaa metaboliaansa. Useiden lonafarnibiannosten (75 mg kahdesti vuorokaudessa 6 vuorokauden ajan) jälkeen  $C_{max}$ -arvo suurenee noin 4-kertaiseksi lonafarnibin kerta-annokseen (75 mg) verrattuna.  $C_{max}$ - ja AUC-arvojen perusteella vaikuttavaa ainetta kertyi vakaassa tilassa selvästi. Sama koski vähäisemmässä määrin lonafarnibin päämetaboliittia.

### Lonafarnibi kohteena

#### Vahvat CYP3A:n estäjät

Kun lonafarnibia annettiin samanaikaisesti ketokonatsolin (vahva CYP3A:n estäjä) kanssa terveille aikuisille tutkittaville, ketokonatsoli (200 mg viitenä annoksena) suurensi lonafarnibin (yksi 50 mg:n annos)  $C_{max}$ -arvon 3,7-kertaiseksi ja AUC-arvon 5,3-kertaiseksi. Tämä voi lisätä haittavaikutusten riskiä. Siksi lonafarnibin ja vahvojen CYP3A:n estäjien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

#### Kohtalaiset CYP3A:n estäjät

Kun kohtalainen CYP3A4:n estäjä flukonatsoli (300 mg kerran vuorokaudessa 4 vuorokauden ajan) lisätään lonafarnibi-moniannoshoitoon (75 mg kahdesti vuorokaudessa 6 vuorokauden ajan ja sitten samanaikaisesti flukonatsolin kanssa 4 vuorokauden ajan), lonafarnibialtistuksen eroja ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä ( $C_{max}$ -arvo ei muutu, ja AUC-arvo suurenee 1,2-kertaiseksi). Kun hoitoon lisätään kohtalainen CYP3A4:n estäjä flukonatsoli, useita lonafarnibiannoksia seuraavan autoinhibition lisäksi ei havaita muita estovaikutuksia. Lonafarnibin lisääminen hoitoon, joka sisältää jo kohtalaisen CYP3A:n estäjän, vaatii kuitenkin varovaisuutta, ja pienemmän aloitusannoksen käyttö voi olla järkevää (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Heikot CYP3A:n estäjät

Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty heikolla CYP3A:n estäjällä. Annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisenä. Jos heikon CYP3A:n estäjän samanaikainen käyttö kuitenkin aiheuttaa pysyvän toksisuuden, lonafarnibin annosta on pienennettävä 50 prosentilla ja QTc-ajan seuranta suositellaan (ks. kohdat 4.2 ja 6.6).

#### Vahvat CYP3A:n indusoijat

Kun 50 mg:n kerta-annos lonafarnibia suun kautta (yhdistettynä 100 mg:n kerta-annokseen ritonaviiria suun kautta) annettiin kerran vuorokaudessa annetun 600 mg:n rifampiiniannoksen jälkeen 8 vuorokauden ajan, lonafarnibin  $C_{max}$ -arvo pieneni 12,5-kertaisesti ja AUC-arvo pieneni 50-kertaisesti verrattuna pelkkään rifampiiniin terveillä aikuisilla tutkittavilla. Saatavilla ei ole tehoa koskevia tietoja, jotka osoittaisivat lonafarnibin tehon säilyvän, kun sitä annetaan samanaikaisesti vahvan CYP3A:n indusoijan kanssa. Siksi on vältettävä lonafarnibin ja vahvan CYP3A:n indusoijan samanaikaista käyttöä ja etsittävä muita hoitovaihtoehtoja (ks. kohta 4.4).

#### Kohtalaiset CYP3A:n indusoijat

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty kohtalaisella CYP3A:n indusoijalla. Ei ole olemassa tehoa koskevia tietoja, jotka osoittaisivat, että lonafarnibin teho säilyy, kun sitä annetaan samanaikaisesti kohtalaisen CYP3A:n indusoijan kanssa. Siksi on vältettävä lonafarnibin ja kohtalaisen CYP3A:n indusoijan samanaikaista käyttöä ja etsittävä muita hoitovaihtoehtoja (ks. kohta 4.4).

## Heikot CYP3A:n indusioijat

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty heikolla CYP3A:n indusioijalla. Ei ole olemassa tehoa koskevia tietoja, jotka osoittaisivat, että lonafarnibin teho säilyy, kun sitä annetaan samanaikaisesti heikon CYP3A:n indusioijan kanssa. Siksi on vältettävä lonafarnibin ja heikon CYP3A:n indusioijan samanaikaista käyttöä ja etsittävä muita hoitovaihtoehtoja (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Jos samanaikaista käyttöä heikon CYP3A:n indusioijan kanssa ei voida välttää, ylläpidetään käytössä olevaa lonafarnibiannosta. Jos potilaan annosta ei ole vielä suurennettu ylläpitoannokseen 150 mg/m<sup>2</sup> kahdesti vuorokaudessa, annoksen suurentamisen suunniteltu ajoitus pidetään ennallaan.

## Elintarvikkeet ja tietyt mehut, jotka vaikuttavat lonafarnibin metaboliaan

Greippi, karpalo, granaattiomena ja pomeranssi eli ns. karvas appelsiini (*esim.* appelsiinimarmeladi), estävät CYP3A-järjestelmän toimintaa. Näitä hedelmiä sisältävien elintarvikkeiden tai mehujen nauttimista on vältettävä lonafarnibin käytön aikana (ks. kohta 4.2).

## Lonafarnibi aiheuttajana

### CYP3A4:n substraatit

Lonafarnibi on CYP3A4:n estäjä. Kun lonafarnibia annettiin samanaikaisesti CYP3A4:n substraatti midatsolaamin kanssa terveille aikuisille, useiden lonafarnibiannosten (100 mg kahdesti vuorokaudessa 5 peräkkäisen vuorokauden ajan) käyttö suurensi midatsolaamin (3 mg:n kerta-annos suun kautta) C<sub>max</sub>-arvon 2,8-kertaiseksi ja AUC-arvon 7,4-kertaiseksi. Tämä yhteisvaikutus lisää äärimmäisen sedaation ja hengityslaman riskiä. Siksi lonafarnibin ja midatsolaamin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty HMG-CoA-reduktaasin estäjillä. HMG-CoA-reduktaasin estäjien atorvastatiinin, lovastatiinin ja simvastatiinin metabolia on riippuvaista CYP3A:sta. Lonafarnibi on voimakas CYP3A-mekanismiin pohjautuva estäjä *in vivo*, ja jos sitä annetaan samanaikaisesti atorvastatiinin, lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa, sen odotetaan suurentavan näiden statiinien pitoisuuksia plasmassa. Tämä lisää myopatian, myös rabdomyolyyysin riskiä. Siksi lonafarnibin ja atorvastatiinin, lovastatiinin ja simvastatiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

### Loperamidi

Kun lonafarnibia annettiin yhdessä loperamidin kanssa terveille aikuisille tutkittaville, usean annoksen lonafarnibiannos (100 mg kahdesti vuorokaudessa 5 peräkkäisen vuorokauden ajan) suurensi loperamidin (kerta-annos 2 mg suun kautta) C<sub>max</sub>-arvon 3,1-kertaiseksi ja AUC-arvon 4,0-kertaiseksi. Loperamidin annos ei saa ylittää 1 mg:aa vuorokaudessa (ks. kohta 4.4). Jos loperamidia on tarkoitus antaa yli 1 mg vuorokaudessa, ripulin hoitoon tarvittavaa annosta on suurennettava hitaasti.

### CYP2C19:n substraatit

Kun lonafarnibia annettiin yhdessä CYP2C19:n substraatin omepratsolin kanssa terveille aikuisille tutkittaville, usean annoksen lonafarnibiannos (75 mg kahdesti vuorokaudessa 5 peräkkäisen vuorokauden ajan) suurensi omepratsolin (40 mg:n kerta-annos suun kautta) C<sub>max</sub>-arvoa 28 prosenttia ja AUC-arvoa 60 prosenttia. CYP2C19:n substraatteja ottavia potilaita tulee tämän ajanjakson aikana tarkkailla mahdollisten haittavaikutusten varalta, ja annosta tulee tarvittaessa muuttaa.

### MATE1 ja MATE2-K

*In vitro* -tietojen perusteella lonafarnibi on MATE1/MATE2-K:n estäjä kliinisesti merkittävillä systeemisillä enimmäispitoisuuksilla, ja se voi mahdollisesti aiheuttaa kliinisesti merkittävän yhteisvaikutuksen. Tällä hetkellä ainoa todettu kliinisesti merkittävä MATE1/MATE2-K:n substraatti



on metformiini. Metformiinin ja lonafarnibin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos metformiini on tarpeen, lääkärin on tarkkailtava potilasta huolellisesti lonafarnibin yhteisvaikutusten varalta.

#### P-glykoproteiinin substraatit

Kun lonafarnibia annettiin yhdessä P-glykoproteiinin substraatin feksofenadiinin kanssa terveille aikuisille tutkittaville, usean annoksen lonafarnibiannos (100 mg kahdesti vuorokaudessa 5 peräkkäisen vuorokauden ajan) suurensi feksofenadiinin (180 mg:n kerta-annos suun kautta)  $C_{max}$ -arvoa 21 prosenttia ja AUC-arvoa 24 prosenttia. Kun lonafarnibia annetaan yhdessä P-glykoproteiinin substraattien (*esim.*, digoksiinin tai dabigatraanin) kanssa, pienetkin pitoisuuden muutokset voivat johtaa vakavaan tai hengenvaaralliseen toksisuuteen, joten haittavaikutuksia on tarkkailtava ja P-glykoproteiinin substraatin annosta on pienennettävä sen hyväksytyjen myyntipäällysmarkkintöjen mukaisesti.

#### OCT1:n substraatit

*In vitro* -tutkimukset osoittavat, että lonafarnibi on OCT1:n estäjä kliinisesti merkittävillä systeemisillä pitoisuuksilla. Kliinistä merkittävyyttä ei kuitenkaan tällä hetkellä tunneta.

#### Ehkäisytabletit

Tutkimuksia, joissa olisi arvioitu samanaikaisesti käytettävän lonafarnibin ja suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen yhteisvaikutusta, ei ole tehty. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Zokinvy-hoidon aikana ja vähintään viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Zokinvy-hoidon aikana ja vähintään viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen. Miesten, joilla on naiskumppaneita, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Zokinvy-hoidon aikana ja vähintään kolmen kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Zokinvyn vaikutuksia ehkäisysteroidivalmisteisiin ei ole tutkittu. Jos ehkäisyyn käytetään systeemisiä steroideja, on käytettävä estemenetelmää.

#### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja lonafarnibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Lonafarnibin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö lonafarnibi ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet lonafarnibin erittyvän maitoon (lisätietoja kohdassa 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko lonafarnibihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

## Hedelmällisyys

Tietoja lonafarnibin vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole. Eläinkokeissa lonafarnibi aiheutti muutoksia urosten ja naaraiden lisääntymiselimissä ja resorptiossa (ks. kohta 5.3). Lonafarnibin mahdollista vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei tiedetä.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Lonafarnibilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Lonafarnibin annon jälkeen voi esiintyä väsymystä (ks. kohta 4.8).

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset ovat oksentelu (86 %), ripuli (78 %), aspartaattiaminotransferaasin lisääntyminen (64 %), alaniiniaminotransferaasin lisääntyminen (50 %), ruokahalun heikentyminen (41 %), pahoinvointi (38 %), vatsakipu (35 %), väsymys (29 %), painonlasku (27 %), ummetus (18 %) ja ylähengitysteiden infektiot (11 %). Useimmat haittavaikutukset ilmaantuivat neljän viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, ja yleensä ne vähenivät tasaisesti hoidon keston pidentyessä.

Vakavimpia haittavaikutuksia ovat alaniiniaminotransferaasiarvon nousu (3,6 %), aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu (3,6 %), aivoiskemia (3,2 %), kuume (1,6 %) ja kuivuminen (1,6 %).

### Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa ilmenevät haittavaikutukset on esitetty taulukossa 3 elinjärjestelmäluokan ja suositellun termin mukaan. Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinluokassa haittavaikutuksen yleisyyden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 3: Haittavaikutukset**

<b>Elinluokka</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>
Infektiot	Ylähengitysteiden infektio	Infektio Riniitti Maha-suolitulehdus Influenssa Suun pusteli Perirektaalinen paise Keuhkokuume Sinuiitti
Veri ja imukudos	Alentunut hemoglobiinipitoisuus	Valkosolujen määrän väheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Heikentynyt ruokahalu Painonlasku	Nestehukka Hypermagnesemia Hypokalemia Hypoalbuminemia Hyponatremia
Psyykkiset häiriöt		Masentunut mieliala
Hermosto		Aivoiskemia Päänsärky Huimaus Tuntohäiriöt
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä Nenäverenvuoto Kurkunpään ja nielun kipu Nenän tukkoisuus
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu Ripuli Pahoinvointi Vatsakipu <sup>a</sup> Ummetus	Ilmavaivat Paksusuolentulehdus Dyspepsia Gastriitti Maha-suolikanavan alaosan verenvuoto
Maksa ja sappi	Aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen Alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen Veren bikarbonaattiarvon lasku	Veren kreatiniiniarvon lasku
Iho ja ihonalainen kudος		Ihottuma Kutina Kuiva iho Ihon hyperpigmentoituminen
Luusto, lihakset ja sidekudos		Tuki- ja liikuntaelinten kipu Selkäkipu Raajakipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys	Kuume Rintakipu Vilunväreet
Vammat ja myrkytykset		Hammasmurtuma

<sup>a</sup> Vatsakipu sisältää vatsakivun ja ylävatsakivun

### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

#### *Ruoansulatuselimistöön liittyvät haittavaikutukset*

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat maha-suolikanavan haittavaikutukset (oksentelu [85,7 %], ripuli [77,8 %], pahoinvointi [38,1 %]). Niistä potilaista, joilla oli hoitoon liittyvää oksentelua, 29 potilaalla (53,7 prosentilla) oli asteen 1 oksentelua (toimenpiteitä ei tarvita) ja 25 potilaalla (46,3 prosentilla) asteen 2 oksentelua (tarve suonensisäiselle nesteytykselle avohoidossa,

lääketieteellinen toimenpide tarpeen). Potilaista, joilla oli hoitoon liittyvää pahoinvointia, 23:lla (95,8 prosentilla) oli asteen 1 pahoinvointia (ruokahalun menetys ilman muutoksia ruokailutottumuksissa) ja 1:llä (4,2 prosentilla) asteen 2 pahoinvointia (vähentynyt syöminen ilman merkittävää painonlaskua, kuivumista tai aliravitsemusta). Neljän ensimmäisen hoitokuukauden aikana ProLon1-tutkimuksessa 19 potilaalla (67,9 %) ilmeni oksentelua ja 10 potilaalla (35,7 %) pahoinvointia. Hoidon loppuun mennessä neljä potilasta (14,3 %) tarvitsi antiemeettejä tai pahoinvointilääkkeitä (ks. kohta 4.4). Yhteensä neljä potilasta keskeytti hoidon enimmäkseen pahoinvoinnin tai oksentelun vuoksi.

Useimmilla hoitoon liittyvää ripulia sairastaneilla potilailla (noin 94 %) ilmeni lievää tai kohtalaista ripulia; 38 potilasta (77,6 %) ilmoitti hoitoon liittyvästä asteen 1 ripulista (alle 4 ulostetta lähtötilannetta enemmän) ja 8 potilasta (16,3 %) ilmoitti asteen 2 ripulista (4–6 ulostetta lähtötilannetta enemmän, rajoittaa jokapäiväistä elämää). Kolme potilasta (6,1 %) ilmoitti asteen 3 ripulista (vähintään 7 ulostetta lähtötilannetta enemmän; sairaalahoito tarpeen; avanteen ulostemäärän huomattava lisääntyminen lähtötilanteeseen verrattuna; rajoittaa päivittäistä itsestä huolehtimista). Hoidon 4 ensimmäisen kuukauden aikana ProLon1-tutkimuksessa 23 potilaalla (82,1 prosentilla) oli ripuli. Hoidon päättyessä 3 potilaalla (10,7 prosentilla) oli ripuli. 12 potilasta (42,9 %) hoidettiin loperamidilla.

#### *Elektrolyyttihäiriöt*

Elektrolyyttihäiriöitä (hypermagnesemia, hypokalemia, hyponatremia) esiintyi 4 potilaalla (6,3 prosentilla). Niistä kahdesta potilaasta, joille kehittyi hypermagnesemia, kahdella potilaalla (100 %) oli asteen 1 hypermagnesemia (määritelmä: > normaalin yläraja – 3,0 mg/dl; > normaalin yläraja – 1,23 mmol/l). Niistä kahdesta potilaasta, joilla ilmeni hypokalemiaa, 1 potilaalla (50 prosentilla) oli asteen 1 hypokalemia (määritelmä: < normaalin alaraja – 3,0 mmol/l), ja 1 potilaalla (50 prosentilla) oli asteen 3 hypokalemia (määritelmä: <3,0–2,5 mmol/l; sairaalahoito aiheellista). Yhdellä potilaalla, jolla ilmeni hyponatremiaa (100 prosentilla), oli asteen 1 hyponatremia (määritelmä: <normaalin alaraja – 130 mmol/l). Kuivumista ilmeni kolmella potilaalla (4,8 %). Niistä kolmesta potilaasta, joilla ilmeni kuivumista, yhdellä potilaalla (33,3 prosentilla) oli asteen 1 dehydraatio (ylimääräinen nesteiden nauttiminen suun kautta aiheellista; kuivat limakalvot; heikentynyt ihon turgor) ja kahdella potilaalla (66,7 prosentilla) asteen 2 dehydraatio (nesteiden antaminen laskimoon aiheellista).

#### *Aminotransferaasiarvojen nousu*

Alaniiniaminotransferaasiarvon nousua havaittiin 14:llä (50,0 prosentilla) ProLon1-tutkimuksen potilaalla. Niistä potilaista, joiden alaniiniaminotransferaasiarvot nousivat, 11 potilaalla (78,6 prosentilla) esiintyi asteen 1 nousua (arvo määriteltiin suuremmaksi kuin normaaliarvon yläraja – enintään 3,0 kertaa normaaliarvon yläraja, jos lähtöarvo oli normaali; 1,5–3,0 kertaa lähtöarvo lähtöarvon ollessa poikkeava), 1 potilaalla (7,1 prosentilla) asteen 2 nousua (arvo määritelty > 3,0–5,0 kertaa normaaliarvon yläraja, jos lähtöarvo oli normaali; > 3,0–5,0 x lähtöarvo lähtöarvon ollessa poikkeava) ja 2 potilaalla (14,3 prosentilla) asteen 3 nousua (arvo määritelty > 5,0–20,0 x normaalin yläraja, jos lähtöarvo oli normaali; > 5,0–20,0 x lähtöarvo lähtöarvon ollessa poikkeava).

Aspartaattiaminotransferaasin nousua havaittiin 18 potilaalla (64,3 %) ProLon1-tutkimuksessa. Näistä potilaista 17:llä (94,4 prosentilla) havaittiin asteen 1 nousu (arvo määriteltiin suuremmaksi kuin normaaliarvon yläraja – 3,0 kertaa normaaliarvon yläraja jos lähtöarvo oli normaali; 1,5–3,0 kertaa lähtöarvo, jos lähtöarvo oli poikkeava) ja 1:llä (5,6 prosentilla) potilaalla havaittiin asteen 3 nousu (arvo määritelty > 5,0–20,0 x normaalin yläraja, jos lähtöarvo oli normaali; > 5,0–20,0 x lähtöarvo, jos lähtöarvo oli poikkeava).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Akuutin yliannostuksen yhteydessä on annettava tukihoidtoa kliinisen tarpeen mukaan, mukaan lukien nesteenvaihto elektrolyytitasapainon häiriöiden välttämiseksi ja elintoimintojen huolellinen seuranta. Lonafarnibille ei ole vastalääkettä yliannostuksen hoitamiseksi.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, erilaiset ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, ATC-koodi: A16AX20

#### Vaikutusmekanismi

Lonafarnibi on taudin kulkuun vaikuttava aine, joka estää farnesylaatiota ja vähentää siten poikkeavien progeriin ja progeriin kaltaisten proteiinien kertymistä solun sisempään tumakalvoon. Tämä saa aikaan solun eheyden ja normaalin toiminnan ylläpitämisen. Progeriin ja progeriin kaltaisten proteiinien kertyminen suurten verisuonten seinämissä oleviin soluihin aiheuttaa tulehdusta ja fibroosia.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Lonafarnibin kliinistä tehoa ja turvallisuutta on arvioitu kahdessa vaiheen 2 tutkimuksessa (ProLon1 ja ProLon2). Molemmat tutkimukset olivat yhden keskuksen avoimia yhden tutkimusryhmän tutkimuksia, joissa arvioitiin lonafarnibin tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla oli geneettisesti vahvistettu HGPS tai pilkkomisvajeinen progeria-laminopatia. Analyysi tehtiin yhdistämällä tutkimukset yhdistettyyn analyysiin, jossa arvioitiin eloonjäämisen eroja lonafarnibilla hoidettujen ja lonafarnibihoitoa saamattomien HGPS-potilaiden välillä. Elossapysymisanalyysit tehtiin 1, 2 ja 3 vuoden kohdalla ProLon1- tai ProLon2-tutkimuksen lonafarnibimonoterapiajakson perusteella ja käyttämällä tietoa elossaolosta 1. elokuuta 2021 tai viimeisenä seurantahetkenä.

ProLon1-tutkimukseen osallistui 28 potilasta (26 potilasta, joilla oli klassinen HGPS, yksi potilas, jolla oli ei-klassinen HGPS, ja yksi potilas, jolla oli progeria-laminopatia, johon liittyi *LMNA*-heterosygoottinen mutaatio ja progeriin kaltaisen proteiinin kertyminen). Potilaat saivat lonafarnibia 24–30 kuukauden ajan. Potilaat aloittivat lonafarnibihoidon annoksella 115 mg/m<sup>2</sup> kahdesti vuorokaudessa. Neljän kuukauden hoidon jälkeen hoitoa sietäneillä potilailla annosta suurennettiin 150 mg:aan/m<sup>2</sup> kahdesti vuorokaudessa. Eloonjäämisen arviointiin sisällytettiin 27 HGPS-potilasta (16 naista ja 11 miestä) 28 hoidetusta potilaasta. Hoidon alussa 27 potilaan mediaani-ikä oli 7,5 vuotta (vaihteluväli: 3–16 vuotta). Tutkimuksen alussa kaikki potilaat olivat alle 18-vuotiaita.

ProLon2-tutkimukseen osallistui 35 potilasta (34 potilasta, joilla oli klassinen HGPS ja yksi potilas, jolla oli ei-klassinen HGPS). Potilaat saivat lonafarnibia 12–36 kuukauden ajan. Potilaita hoidettiin lonafarnibiannoksella 150 mg/m<sup>2</sup> kahdesti vuorokaudessa. Hoidetuista 35 potilaasta kaikki otettiin mukaan eloonjäämisarvioon. Hoidon aloittamisen mediaani-ikä oli 6,0 vuotta (vaihteluväli: 2–17 vuotta). Tutkimuksen alussa kaikki potilaat olivat alle 18-vuotiaita.

ProLon1- ja ProLon2-tutkimusten yhteensä 63 potilaasta 15 (24 %) tarvitsi jonkinlaisen muutoksen annostukseen. Yksi (2 %) potilas lopetti hoidon, 11 (17 %) potilaalla hoito keskeytettiin ja 3 (5 %) potilaalla annosta pienennettiin. Kymmenellä potilaalla (10/63, 16 %) toteutetut toimet liittyivät maha-suolikanavan häiriöön, joka on tunnettu ja yleinen lonafarnibin haittavaikutus.

Retrospektiivinen 3 vuoden elossaoloanalyysi perustui kuolleisuustietoihin 62 HGPS-potilaasta (27 aikaisemmin hoitamaton potilasta ProLon1-tutkimuksessa ja 35 aiemmin hoitamaton potilasta

ProLon2-tutkimuksessa), jotka saivat lonafarnibimonoterapiaa, sekä tietoihin kaltaistetuista, erillisen luonnollisen kohortin hoitamattomista potilaista.

Lonafarnibilla hoidettujen HGPS-potilaiden keskimääräinen elinaika piteni keskimäärin 0,44–0,47 vuotta (ilman hoidon alussa tehtävää ikämukautusta ja sen kanssa) seurannan kolmen ensimmäisen vuoden aikana. Käytettävissä oleviin tietoihin liittyvien epävarmuuksien vuoksi tämä aika voi kuitenkin olla jopa vain 2,4 kuukautta.

Viimeisenä seurantahetkenä (eli 1. elokuuta 2021) lonafarnibilla hoidettujen HGPS-potilaiden keskimääräinen elinaika piteni keskimäärin 4,3 vuotta. Aineiston rajallisten tietojen vuoksi aika voi alimmillaan olla 2,6 vuotta. Viimeisen seurantahetken tuloksia on tulkittava varoen, koska potilaille on annettu muita (mahdollisesti hyödyllisiä) hoitoja.

Elossaoloanalyysin yhteenveto on esitetty taulukossa 4.

**Taulukko 4: Elossaoloanalyysin yhteenveto Hutchinson-Gilfordin progeriaoireyhtymää sairastavilla potilailla (lonafarnibihoitoa saaneiden potilaiden osuus verrattuna luonnolliseen ulkoiseen kohorttiin)**

	<b>Rajoitetun keskimääräisen elossaoloajan (RMST)* ero vuosina (95 %:n luottamusväli)</b>	<b>Riskisuhde* (95 %:n luottamusväli)</b>
Seuranta 3 vuoden kohdalla	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
Viimeinen seurantahetki (1. elokuuta 2021)	4,338 (2,551, 6,126) P1+P2	0,28 (0,154, 0,521) P1+P2
Seuranta 2 vuoden kohdalla	0,237 (0,074, 0,401) P1+P2	0,29 (0,097, 0,838) P1+P2
Seuranta 1 vuoden kohdalla	0,094 (0,034, 0,154) P1+P2	0,20 (0,054, 0,732) P1+P2

CI = luottamusväli; P1 = ProLon1; P2 = ProLon2; RMST = rajoitettu keskimääräinen elossaoloaika ProLon1-tutkimukseen osallistui 27 potilasta ja ProLon2-tutkimukseen 35 potilasta.

\* Arviot perustuvat yhteensopivuuteen seuraavasti: kutakin lonafarnibihoitoa saanutta potilasta kohden valittiin satunnaisesti kaltaistettu hoitamaton potilas saman sukupuolen ja saman maanosan perusteella. Lonafarnibihoitoa saaneet potilaat kaltaistettiin hoidon aloittamisiän perusteella vanhimmasta nuorimpaan. Hoitamattoman potilaan ikä kaltaistetussa parissa valittiin lonafarnibihoitoa saaneen potilaan hoidon aloittamisiän mukaan. Jos hoitamattomalla potilaalla oli pidempi seuranta-aika kuin kaltaistetulla lonafarnibihoitoa saaneella parilla, seuranta-aika rajattiin lonafarnibilla hoidetun potilaan seurannan keston. RMST:n ja Coxin suhteellisten riskiteheyksien mallin regressioanalyysissä riskisuhteen osalta käytettiin sukupuolta ja maanosaa stratifikaatiotekijöinä ja ikää hoidon alussa kovariaattina.

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole arvioitu. Lonafarnibi imeytyy suun kautta otettuna. Huippupitoisuuden ( $t_{max}$ ) saavuttamiseen kuluneen ajan mediaani oli 2–4 tuntia. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin useita annoksia lonafarnibia (100 mg kahdesti vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan), keskimääräinen huippupitoisuus oli 964 ng/ml, joka mitattiin 4 tunnin (2–5 tunnin vaihteluväli) mediaaniajan kohdalla.

Terveillä vapaaehtoisilla altistumista suun kautta kokonaisuena kapselina otetulla 75 mg:n kerta-annoksella lonafarnibia verrattiin altistukseen, joka aiheutuu, kun suun kautta otettu 75 mg:n kerta-annos lonafarnibia on sekoitettu appelsiinimehuun (ohjeet kapselin sisällön sekoittamisesta appelsiinimehuun, ks. kohta 6.6). Kun kapselin sisältö sekoitettiin appelsiinimehuun, lonafarnibin  $C_{max}$ -arvo pieneni 9 % ja AUC-arvo pieneni 8 % verrattuna siihen, kun valmistetta annettiin ehjänä kapselina.

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin suun kautta 100 mg:n kerta-annos lonafarnibia, ruoka heikensi lonafarnibin imeytymistä, ja suhteellinen oraalinen biologinen hyötyosuus ruokailun yhteydessä verrattuna paasto-olosuhteisiin oli 48 prosenttia  $C_{max}$ -arvon perusteella ja 77 prosenttia AUC-arvon perusteella. Kun terveille aikuisille tutkittaville annettiin useita annoksia lonafarnibia ruoan kanssa, sillä ei ollut merkitsevää vaikutusta biologiseen hyötyosuuteen, ja yksilöiden välinen vaihtelu oli pienempää (~16 %).

Terveillä vapaaehtoisilla  $AUC_{TAU}/AUC_{0-12}$  :n kertymisasteen arvioidaan olevan 4,46 ja  $C_{max}$ -arvon 3,36.

Yksilöiden henkilökohtainen vaihtelu on  $C_{max}$ -arvon osalta 20,79 prosenttia,  $AUC_{TAU}$ -arvon osalta 21,13 prosenttia ja yksilöiden välinen vaihtelu  $C_{max}$ -arvon osalta 36,92 prosenttia ja  $AUC_{TAU}$ -arvon osalta 50,75 prosenttia.

### Jakautuminen

*In vitro* lonafarnibin sitoutuminen plasman proteiineihin oli  $\geq 99$  % pitoisuusalueella 0,5–40,0 mikrogrammaa/ml. Veren ja plasman suhde oli 0,992–1,56.

Lonafarnibin farmakokinetiikka on aikariippuvainen. Kun vertaillaan terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla tehtyjä tutkimuksia, joissa annettiin 75 mg lonafarnibia kerta-annoksena tai 75 mg lonafarnibia kahdesti vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan, lonafarnibin näennäinen jakautumistilavuus pienentyi 60 prosenttia (242 l ensimmäisessä tilanteessa ja 97,4 l toisessa) useamman lonafarnibiannoksen 5 päivän ajan saaneilla.

### Biotransformaatio

Lonafarnibi metaboloituu laajalti maksan kautta. Lonafarnibin osuus profiloituneesta plasman radioaktiivisuudesta oli 50–57 prosenttia. Kyseisten kahden metaboliitin kokonaissaanto plasmassa: HM17 (15,1 %) ja HM21 (13,9 %) eli yhteensä 79–86 prosenttia plasman radioaktiivisuudesta. Yleisiä metaboliareittejä olivat hapettuminen, dehydrogenaatio ja näiden kahden prosessin yhdistelmät. Useimmat metaboliitit syntyivät lonafarnibin pendantin piperidiinin rengasalueen rakenteellisista muutoksista.

HM21 on farmakologisesti aktiivinen metaboliitti. Kun 100 mg lonafarnibia annetaan suun kautta kahdesti vuorokaudessa 5 päivän ajan, HM21:n huippupitoisuus plasmassa on 94,8 ng/ml noin 4 tunnin kuluttua (vaihteluväli: 3–6), kun  $AUC_{TAU}$ -arvo on 864 ng h/ml. Kun 75 mg lonafarnibia annetaan suun kautta kahdesti vuorokaudessa 5 päivän ajan, HM21:n huippupitoisuus plasmassa on 82,1 ng/ml noin 3 tunnin kuluttua (vaihteluväli: 3–5), kun  $AUC_{TAU}$ -arvo on 767 ng h/ml.

*In vitro* -metaboliattutkimukset osoittavat, että CYP3A4 ja CYP3A5 vastaavat pääasiassa lonafarnibin oksidatiivisesta metaboliasta ja että lonafarnibi on *in vivo* -herkkä CYP3A4:n substraatti.

Yhteensä 21 metaboliittia määritettiin/tunnistettiin virtsassa ja ulosteessa. Yhdenkään määrittämättömän metaboliitin osuus ei ollut yli 5 % annoksesta.

### Kuljettajat

*In vitro* -tietojen perusteella lonafarnibi on todennäköisesti P-glykoproteiinin substraatti eikä BCRP-, OCT1-, OATP1B1- tai OATP1B3-substraatti.

## Eliminaatio

Terveillä vapaaehtoisilla lonafarnibin kerta-annoksen jälkeen tehty A <sup>14</sup>C- imeytymisen, aineenvaihdunnan ja erittymisen tutkimus osoitti, että lääkeperäinen radioaktiivisuus erittyi pääasiassa ulosteen kautta. Radioaktiivisuuden keskimääräinen kumulatiivinen erittyminen ulosteeseen oli 61 prosenttia ja virtsaan alle 1 prosentti 24 tunnin kuluessa annoksesta (kokonaiserotus oli noin 62 prosenttia massatsetutkimuksessa).

Lonafarnibin farmakokinetiikka on aikariippuvainen. Kun vertaillaan terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla tehtyjä tutkimuksia, joissa annettiin 75 mg lonafarnibia kerta-annoksena tai 75 mg lonafarnibia kahdesti vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan, tutkimukset osoittivat, että lonafarnibin puhdistuma väheni 75 prosenttia (48,2 l/h ensimmäisessä tilanteessa ja 12,1 l/h toisessa), ja t<sub>1/2</sub> kasvoi 60 prosenttia (3,5 h vs. 5,6 h) useamman lonafarnibiannoksen 5 päivän ajan saaneilla.

## Erityispopulasryhmät

### *Maksan vajaatoiminta*

Lonafarnibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Kun lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville tutkittaville annettiin 50 mg:n kerta-annos lonafarnibia suun kautta (yhdistettynä 100 mg:n kerta-annokseen ritonaviiria suun kautta), lonafarnibialtistus oli samanlainen kuin kaltaistetussa terveessä verrokkiryhmässä (maksan normaali toiminta). Nämä tulokset osoittavat, että annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Lonafarnibi on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3), koska ripulin aiheuttama elimistön epätasapainotilan riski on odotettavissa oleva turvallisuuteen liittyvä ongelma (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Lonafarnibi (ja todennäköisesti HM21) metaboloituu laajamittaisesti maksassa. Siksi maksan toiminnan heikkeneminen johtaa todennäköisesti lonafarnibialtistuksen lisääntymiseen (vaikutusta HM21:een ei tunneta) (ks. kohta 4.4).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Lonafarnibia ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4). Lonafarnibi ja HM21 erittyvät vain vähäisessä määrin virtsan kautta. Siksi ei ole odotettavissa, että munuaisten vajaatoiminta vaikuttaisi lonafarnibi- ja HM21-altistukseen.

### *Sukupuoli*

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin suun kautta 100 mg:n kerta-annos lonafarnibia, farmakokineettiset tiedot viittasivat siihen, että lonafarnibialtistus (AUC<sub>0-inf</sub>) on suurempaa naisilla (44 % suurempi) kuin miehillä. Sukupuolella oli vähemmän (26 %) vaikutusta C<sub>max</sub>-arvoon kuin AUC<sub>0-inf</sub>-arvoon.

### *Ikä*

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin suun kautta 100 mg:n kerta-annos lonafarnibia, farmakokineettiset tiedot osoittavat, että lonafarnibialtistus (AUC<sub>0-inf</sub>) on suurempaa ikääntyneillä tutkittavilla (59 % suurempi 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla) kuin nuoremmilla 18–45-vuotiailla. Iällä oli vähemmän vaikutusta (27 %) C<sub>max</sub>-arvoon kuin AUC<sub>0-inf</sub>-arvoon.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Lonafarnibilla ei ollut vaikutuksia QT- eikä QTc-aikaan marsuilla, eikä apinoilla havaittu elektrokardiogrammin (EKG) muutoksia. Lonafarnibi aiheutti rotilla vaatimattomia ja yksittäisiä vaikutuksia EKG:n QT-aikaan, kun arvioitu altistus vastasi ihmisillä havaittua altistusta.

Apinoilla tehdyissä enintään yhden vuoden pituisissa tutkimuksissa ei voitu määrittää haitatonta vaikutustasoa (NOAEL). Rotilla ja apinoilla tehdyissä kolmen kuukauden ja yhden vuoden toksisuustutkimuksissa havaittiin systeemistä toksisuutta, kun lonafarnibia annettiin toistuvasti suun kautta annoksilla, jotka olivat lyhyemmässä tutkimuksessa  $\geq 30$  ja pidemmässä  $\geq 10$  mg/kg/vrk. Tämä



vastaa vähäisempää altistusta kuin potilailla on havaittu. Toksisuuslöydöksiä olivat luuydinsuppressio, testikulaarinen toksisuus ja lymfaattinen toksisuus rotilla ja apinoilla, munuaismuutokset rotilla (vakuolisaatio, mineralisaatio ja sisemmän munuaisytimen nekroosi) sekä ripuli ja elektoretinografiset muutokset apinoilla. Apinoilla tehdyssä kolmen kuukauden toksisuustutkimuksessa havaittiin useiden elinten verenvuodosta johtuvaa akuuttia morbiditeettiä pienellä määrällä apinoita, jotka saivat annosta 60 mg/kg/vrk, mikä vastaa ihmisten saamaa altistusta (annoksella 150 mg/m<sup>2</sup> kahdesti vuorokaudessa). Apinoilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa verkkokalvon valoreseptoreiden yksittäisten solujen nekroosia havaittiin annoksella  $\geq 40$  mg/kg/vrk. Kolmen kuukauden seurantatutkimuksessa havaittiin elektoretinografian muutoksia annoksella  $\geq 15$  mg/kg/vrk, mukaan lukien merkittäviä muutoksia hämäämplitudeissa annoksella 60 mg/kg/vrk, mitkä viittasivat häiriöihin sauvasoluissa ja hämäränäön heikentymiseen. Lonafarnibin silmään kohdistuvan toksisuuden NOAEL-arvoksi katsottiin 20 mg/kg/vrk, mikä vastaa ihmisten altistusta (annoksella 150 mg/m<sup>2</sup> kahdesti vuorokaudessa).

Lonafarnibi lisäsi alkiokuolemia ennen alkion siirtoa ja sen jälkeen ja vähensi elävien sikiöiden määrää naarasrotilla, kun annos oli  $\geq 30$  mg/kg/vrk. Tällä annostasolla havaittiin myös emon painon laskua ja sikiön painon pienenemistä. Emotoksisuuden ja F1-poikueiden NOAEL-arvoksi katsottiin 10 mg/kg/vrk, ja arvioitu altistustaso oli alhaisempi kuin ihmisillä havaittu taso, kun annos oli 150 mg/m<sup>2</sup> kahdesti vuorokaudessa.

Urosrotilla ja -apinoilla havaittiin lisääntymistoksisuutta, mukaan luettuina urosrotilla kivesten ja lisäkivesten pienempi paino, aspermia, muutokset spermatogeneesissä ja alkusiittiöjätteessä, kun annos oli  $\geq 90$  mg/kg/vrk, ja urosapinoilla pienempi kivesten paino pienimmällä testatulla annoksella 10 mg/kg/vrk. Näiden vaikutusten osalta NOAEL-arvo tai pienin testattu annos vastaa pienempää altistustasoa kuin ihmisillä havaittu taso annoksella 150 mg/m<sup>2</sup> kahdesti vuorokaudessa.

Lonafarnibilla osoitettiin olevan teratogeeninen potentiaali kliinisesti merkittävällä altistuksella kaneilla, kun emotoksisuutta ei esiintynyt. Epämuodostumien ja sikiön luuston kehityksen muutosten ilmaantuvuus kasvoi pienimmällä testatulla annoksella 10 mg/kg/vrk, mikä vastaa pienempää altistustasoa kuin ihmisillä annoksella 150 mg/m<sup>2</sup> kahdesti vuorokaudessa. Emotoksisuutta havaittiin annoksella  $\geq 40$  mg/kg/vrk, ja sekä emoon että sikiöön kohdistuvia toksisia vaikutuksia, kuten keskenmenoja, virtsan värjäytymistä, painonlaskua, alkion kiinnittymisen jälkeisten keskenmenojen lisääntymistä ja sikiön painon laskua, havaittiin annoksella 120 mg/kg/vrk, mikä vastaa suurempaa altistusta kuin ihmisillä havaitut altistukset (~2–25-kertaa ihmisen altistus, kun annos on 150 mg/m<sup>2</sup> kahdesti vuorokaudessa). Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa lonafarnibilla ei ollut haitallisia vaikutuksia F1- ja F2-sukupolviin. Imettävillä rotilla suun kautta annettu lonafarnibi erittyy maitoon, ja maidon ja plasman pitoisuuksien suhde on 12 tunnin kuluttua keskimäärin 1,5.

Kaiken kaikkiaan lonafarnibi ei aiheuta genotoksisia huolenaiheita *in vitro* -testien tulosten perusteella, mukaan lukien bakteerien takaisinmutaatioanalyysit ja kromosomipoikkeavuuskoe, jossa käytetään ihmisen perifeerisen veren lymfosyyttejä. Hiirten luustosta tehdyssä *in vivo* -pikkutumakokeessa lonafarnibi ei ollut genotoksinen annoksilla, jotka olivat enintään 50 mg/kg/vrk uroshiirillä ja 60 mg/kg/vrk (vatsakalvonsisäinen injektio) naarashiirillä. Nämä annostasot ovat kuitenkin pienempiä kuin kliinisesti merkittävä annos.

Lonafarnibin karsinogeenista potentiaalia ei ole tutkittu.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Kapselin sisältö

Povidoni  
Poloksameeri

Kroskarmelloosinatrium  
Kolloidinen vedetön piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

#### Kapselin kuori

Gelatiini (E 171)  
Titaanidioksidi  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Punainen rautaoksidi (E 172) (vain 75 mg:n kapselit)  
Auringonkukkalesiitiini (E 322)

#### Musta painoväri

Sellakka  
Musta rautaoksidi (E 172)  
Propyleeniglykoli  
Ammoniakkiliuos  
Kaliumhydroksidi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Suojaa kosteudelta pitämällä purkki tiiviisti suljettuna. Tämän lääkevalmisteen säilytyksessä ei tarvitse noudattaa erityisiä varastointilämpötiloja.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

HDPE-pullo, joka sisältää kuivatusainesäiliön ja kapselit ja jossa on induktiotiiviste ja polypropeenikorkki. Pakkauskoko: 30 kovaa kapselia.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### Potilaat, jotka eivät pysty nielemään kapseleita kokonaisena

Jos kapseleita ei voi niellä kokonaisina, kapselit voidaan avata ja kapselin sisältö voidaan sekoittaa appelsiinimehuun.

**Vaihe 1:** Mittaa joko 5 ml tai 10 ml appelsiinimehua käyttäen puhdasta lääkemittaa. Voit valita, käytätkö 5 ml tai 10 ml appelsiinimehua.

**Vaihe 2: Vaiheessa 1** mitattu määrä appelsiinimehua kaadetaan puhtaaseen kuppiin.

**Vaihe 3:** Pidä kapseli appelsiinimehua sisältävän kupin yläpuolella. Pidä kapselista kiinni peukalolla ja etusormella molemmilta puolilta. Kierrä kapselia varovasti ja vedä se auki.

**Vaihe 4:** Tyhjennä kapselin sisältö suoraan appelsiinimehua sisältävään kuppiin.

**Vaihe 5:** Sekoita kapselin sisältö ja appelsiinimehu hyvin käyttäen puhdasta lusikkaa. Jos annos on vain yksi kapseli, siirry **vaiheeseen 7**. Jos annos on kaksi kapselia, siirry **vaiheeseen 6**.

**Vaihe 6:** Jos annos on kaksi kapselia, toista toisen kapselin osalta vaiheet 1–5. Siirry sitten **vaiheisiin 7, 8 ja 9**.

**Vaihe 7:** Ota koko seos ruoan kanssa noin 10 minuutin sisällä valmistamisesta. Kukin annos on sekoitettava ja käytettävä 10 minuutin sisällä. Seos tulee valmistaa vasta, kun se on tarkoitus ottaa.

**Vaihe 8:** Huuhtelee lääkemitta, jota käytettiin appelsiinimehun mittaamiseen, ja lisää siihen 5 ml vettä jokaista mehuun sekoitettua kapselia kohden.

**Vaihe 9:** Kaada **vaiheessa 8** mitattu vesi Zokinvy- ja appelsiinimehusekoituksen sisältävään kuppiin. Sekoita varovasti. Juo annos.

#### Potilaat, jotka tarvitsevat pienemmän päivittäisen Zokinvy-annoksen

**Vaihe 1:** Käytä puhdasta lääkemittaa ja kaada siihen 10 ml appelsiinimehua.

**Vaihe 2:** Kaada vaiheessa 1 mitattu appelsiinimehu puhtaaseen kuppiin sekoittamista varten.

**Vaihe 3:** Lääkärin ohjeiden mukaisesti ota joko 75 mg:n tai 50 mg:n Zokinvy-kapseli ja pidä sitä appelsiinimehua sisältävän kupin yläpuolella. Pidä kapselista kiinni peukalolla ja etusormella molemmilta puolilta. Kierrä kapselia varovasti ja vedä se auki.

**Vaihe 4:** Tyhjennä kapselin sisältö suoraan appelsiinimehua sisältävään kuppiin.

**Vaihe 5:** Sekoita kapselin sisältö ja appelsiinimehu hyvin käyttäen puhdasta lusikkaa.

**Vaihe 6:** Kaada 5 ml appelsiinimehuseosta sekoituskupista puhtaaseen lääkemittaan.

**Vaihe 7:** Ota 5 ml seosta ruoan kanssa noin 10 minuutin sisällä seoksen valmistamisesta. Kukin annos on sekoitettava ja käytettävä 10 minuutin sisällä. Seos tulee valmistaa vasta, kun se on tarkoitus ottaa.

**Vaihe 8:** Täytä otettavaksi tarkoitettuun seoslääkemittaan 5 ml vettä.

**Vaihe 9:** Sekoita varovasti. Juo annos.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. heinäkuuta 2022

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Valmisteen vapauttamisesta vastaavan yrityksen nimi ja osoite

ABF Pharmaceutical Services GmbH  
Brunner Straße 63/18-19  
A-1230 Wien  
Itävalta

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Jotta voidaan luonnehtia tarkemmin Zokinryn turvallisuutta, tehoa ja terveyteen liittyvää elämänlaatua potilailla, jotka sairastavat Hutchinson-Gilfordin progeriaoireyhtymää ja pilkkomisvajeista progeria-laminopatiaa, myyntiluvan haltijan on toimitettava tulokset rekisteriin perustuvasta prospektiivisesta havainnoivasta kohorttitutkimuksesta.	Vuotuiset tutkimusraportit toimitetaan vuotuisen uudelleenarvioinnin yhteydessä.

### **LIITE III**

#### **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAKKAUS (ZOKINVY 50 mg)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zokinvy 50 mg, kovat kapselit  
lonafarnibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää 50 mg lonafarnibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Kuivatusainetta ei saa niellä.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Suojaa kosteudelta pitämällä purkki tiiviisti suljettuna. Tämän lääkevalmisteen säilytyksessä ei tarvitse noudattaa erityisiä varastointilämpötiloja.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/22/1660/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Zokinvy 50 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PULLON ETIKETTI (ZOKINVY 50 mg)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zokinvy 50 mg, kovat kapselit  
lonafarnibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää 50 mg lonafarnibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Kuivatusainetta ei saa niellä.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Suojaa kosteudelta pitämällä purkki tiiviisti suljettuna. Tämän lääkevalmisteen säilytyksessä ei tarvitse noudattaa erityisiä varastointilämpötiloja.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/22/1660/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAKKAUS (ZOKINVY 75 mg)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zokinvy 75 mg, kovat kapselit  
lonafarnibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää 75 mg lonafarnibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Kuivatusainetta ei saa niellä.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Suojaa kosteudelta pitämällä purkki tiiviisti suljettuna. Tämän lääkevalmisteen säilytyksessä ei tarvitse noudattaa erityisiä varastointilämpötiloja.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/22/1660/002

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Zokinvy 75 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PULLON ETIKETTI (75 mg)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zokinvy 75 mg, kovat kapselit  
lonafarnibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää 75 mg lonafarnibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Kuivatusainetta ei saa niellä.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Suojaa kosteudelta pitämällä purkki tiiviisti suljettuna. Tämän lääkevalmisteen säilytyksessä ei tarvitse noudattaa erityisiä varastointilämpötiloja.



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/22/1660/002

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

**Zokinvy 50 mg, kovat kapselit**

**Zokinvy 75 mg, kovat kapselit**

lonafarnibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Zokinvy on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zokinvyä
3. Miten Zokinvyä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zokinvyn säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Zokinvy on ja mihin sitä käytetään**

#### **Mitä Zokinvy on**

Zokinvyn vaikuttava aine on lonafarnibi.

#### **Mihin Zokinvyä käytetään**

Tätä lääkevalmistetta käytetään vähintään 12 kuukauden ikäisten potilaiden seuraavien harvinaisten sairauksien hoitoon:

- Hutchinson-Gilfordin progeriaoireyhtymä
- Pilkkomisvajeinen progeria-laminopatia

Nämä sairaudet johtuvat tiettyjen proteiinien tuotantoon tarvittavien geenien muutoksista. Näiden proteiinien normaalit versiot auttavat pitämään solut vahvoina ja vakaina. Muuttuneet geenit aiheuttavat kuitenkin sellaisten haitallisten proteiinimuotojen kertymistä, joita kutsutaan progeriiniksi tai progeriinin kaltaisiksi proteiineiksi. Nämä haitalliset proteiinit aiheuttavat soluvaurioita, jotka muistuttavat ikääntymisen vaikutuksia.

#### **Miten Zokinvy vaikuttaa**

Zokinvy vaikuttaa vähentämällä haitallisen progeriinin tai sen kaltaisten proteiinien kertymistä elimistöön.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zokinvyä

### Älä ota Zokinvyä

- jos olet allerginen lonafarnibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- vahvoina CYP3A:n estäjinä tunnettujen lääkkeiden kanssa (nämä voivat vähentää Zokinvyn hajoamista kehossa ja aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia, ks. kohta Muut lääkevalmisteet ja Zokinvy jäljempänä).
- midatsolaamin kanssa
- atorvastatiinin, lovastatiinin, simvastatiinin kanssa
- jos sinulla on vaikea maksan vajaatoiminta

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Zokinvyä.

Kerro lääkärille välittömästi, jos

- olet yli 10-vuotias. Hoidon tulokset voivat vaihdella sen mukaan, minkä ikäinen olet Zokinvy-hoidon alussa.
- sinulla on jatkuvaa oksentelua tai ripulia ja pitkäaikaista ruokahaluttomuutta tai painon laskua (ks. kohta 4).
- aloitat ripulilääke loperamidin ottamisen; Zokinvyn ja loperamidin yhteisvaikutuksen vuoksi on tärkeää, että lääkärisi antaa annostusohjeita ja seuraa tämän lääkkeen käyttöä.
- sinulle tehdään leikkaus. Et saa käyttää Zokinvyn kanssa midatsolaamia, jota käytetään yleisesti leikkauksissa. Lääkäri voi antaa ohjeet tällaista tilannetta varten.
- verikokeissa on osoitettu maksaentsyymiarvojen nousu. Lääkärin on seurattava maksasi toimintaa tämän lääkkeen käytön aikana.
- saat munuaisongelmien oireita. Lääkärin on seurattava munuaistesi toimintaa tämän lääkkeen käytön aikana.
- havaitset uusia merkkejä näkökyvyn muutoksista. Lääkärin on seurattava näköä ja silmien terveyttä tämän lääkkeen käytön aikana.
- käytät lääkettä, joka on kohtalainen tai vahva CYP3A:n indusioija. Tällaisia lääkkeitä on vältettävä (ks. kohta Muut lääkevalmisteet ja Zokinvy jäljempänä).
- käytät lääkettä, joka on kohtalainen CYP3A:n estäjä. Zokinvyn lisääminen hoitoon, joka sisältää jo tällaisia lääkkeitä, vaatii varovaisuutta (ks. kohta Muut lääkevalmisteet ja Zokinvy jäljempänä).
- sinulla tiedetään olevan CYP3A4:n dysfunktionaalinen polymorfismi.
- sinulla on muun geenin kuin *LMNA*:n tai *ZMPSTE24*:n mutaation aiheuttama progeriaoireyhtymä, joka ei aiheuta haitallisten proteiinien, eli progeriinin tai progeriinin kaltaisten proteiinien, kertymistä. Zokinvyn ei odoteta olevan tehokas tämän tyyppisten progeriaoireyhtymien hoidossa. Esimerkkejä progeriaoireyhtymistä, joiden hoidossa Zokinvyn ei odoteta olevan hyödyksi ovat Wernerin oireyhtymä, Bloomin oireyhtymä, Rothmund–Thomsonin oireyhtymä, Cockaynen oireyhtymä, xeroderma pigmentosum, trikotiodystrofia ja ataksia-teleangiektasia.

### Lapset

Tätä lääkevalmistetta ei saa antaa alle 12 kuukauden ikäisille lapsille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

### Muut lääkevalmisteet ja Zokinvy

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Jotkin lääkkeet voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksia Zokinvyn kanssa, kun niitä otetaan yhdessä. Seuraavia lääkkeitä **ei saa ottaa** yhdessä Zokinvyn kanssa:

- lääkkeet, jotka ovat vahvoja CYP3A:n estäjiä (ne voivat heikentää Zokinvy:n hajoamista kehossa, mistä aiheutuu enemmän haittavaikutuksia; kysy apteekista tai lääkäriltä, onko muissa lääkkeissäsi tällaisia)
- midatsolaami (käytetään kohtauksien hoitoon tai kirurgisissa toimenpiteissä – kerro lääkärille käyttäväsi Zokinvyä, jos sinulle suunnitellaan leikkausta)
- atorvastatiini, lovastatiini tai simvastatiini (käytetään veren kolesterolipitoisuuden alentamiseen)

Seuraavien lääkkeiden ottaminen yhdessä Zokinvy:n kanssa **vaatii varovaisuutta**:

- lääkkeet, jotka ovat kohtalaisia CYP3A:n estäjiä (Zokinvy:n lisääminen hoitoon, joka sisältää jo tällaisia lääkkeitä, vaatii varovaisuutta. Kysy apteekkihenkilökunnalta tai lääkäriltä, kuuluuko jokin muista käyttämistäsi lääkkeistä tähän ryhmään). Jos käytät jo tällaista lääkettä, lääkäri saattaa pienentää Zokinvy-aloitusannostasi.
- lääkkeet, jotka ovat vahvoja, kohtalaisia tai heikkoja CYP3A:n indusioijia (nämä voivat lisätä Zokinvy:n hajoamista elimistössä, jolloin lääkkeen teho heikkenee; kysy apteekista tai lääkäriltä, onko muissa lääkkeissäsi tällaisia)
- loperamidi (käytetään ripulin hoitoon). Loperamidin annos ei saa ylittää 1 mg:aa vuorokaudessa. Alle 2-vuotiaat lapset eivät saa ottaa loperamidia.
- metformiini (käytetään tyypin 2 diabeteksen hoitoon)
- lääkkeet, jotka ovat CYP2C19:n substraatteja (kysy apteekista tai lääkäriltä, onko muissa lääkkeissäsi tällaisia). Jos sinun on otettava CYP2C19:n substraattia, lääkärisi voi ehkä muuttettava CYP2C19:n substraatin annosta ja seurattava haittavaikutuksia tarkemmin.
- mäkikuisma tai mäkikuismaa sisältävät valmisteet (rohdosvalmiste lievän masennuksen hoitoon)
- lääkkeet, jotka ovat P-glykoproteiinin substraatteja (kysy apteekista tai lääkäriltä, ovatko muut lääkkeesi tällaisia). Jos sinun on otettava P-glykoproteiinin substraattia, lääkärisi on ehkä muuttettava P-glykoproteiinin substraatin annosta ja seurattava haittavaikutuksia tarkemmin.
- lääkkeet, jotka ovat OCT1:n substraatteja (kysy apteekista tai lääkäriltä, onko muissa lääkkeissäsi tällaisia)
- ehkäisytabletit

### **Zokinvy ruuan ja juoman kanssa**

Älä ota Zokinvyä greippiä, karpaloa, granaattiomenaa tai pomeranssia (karvasappelsiini, esim. appelsiinimarmeladissa) sisältävien ruokien tai juomien kanssa. Näitä hedelmiä sisältävät ruuat tai juomat voivat lisätä Zokinvy:n haittavaikutuksia.

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Zokinvyä ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla.

Zokinvy:n käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Zokinvy-hoidon aikana ja vähintään viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen. Miesten, joilla on naiskumppaneita, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Zokinvy-hoidon aikana ja vähintään kolmen kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Jos ehkäisyyn käytetään systeemisiä steroideja, niiden lisäksi ehkäisyssä on käytettävä estemenetelmää.

Ei tiedetä, erittyykö Zokinvy rintamaitoon ja voiko se vaikuttaa imetettävään lapseen. Jos haluat imettää, keskustele imettämisen tai Zokinvy:n käytön lopettamisen hyödyistä ja riskeistä ensin lääkärin kanssa.

Vielä ei tiedetä, vaikuttaako tämä lääke miesten tai naisten hedelmällisyyteen.

### **Ajaminen ja työkalujen tai koneiden käyttö**

Zokinvylla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Zokinvyyn antamisen jälkeen voi ilmetä väsymystä.

### Zokinvy sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on käytännössä natriumiton.

### 3. Miten Zokinvyä otetaan

Ota lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- Zokinvyä otetaan yksi tai kaksi kapselia kahdesti vuorokaudessa, noin 12 tunnin välein (aamulla ja illalla) ruoan kanssa. Zokinvyyn annos määräytyy pituuden ja painon mukaan.
- Lääkärisi määrittää sinulle oikean Zokinvy-aloitusannoksen. Tämä voi tarkoittaa eri vahvuisten kapselien ottamista oikean annoksen muodostamiseksi. Neljän kuukauden Zokinvy-hoidon jälkeen lääkäri voi suurentaa annostasi.
- Varmista, että tiedät, kuinka monta kapselia sinun on otettava kullakin annoskerralla ja minkä vahvuisia kapseleita tarvitset. Pyydä lääkäriä, apteekkihenkilökuntaa tai sairaanhoitajaa kirjoittamaan ohjeet ylös (mukaan lukien kutakin annosta varten otettavien kapseleiden väri).
- Ota kapselit ruoan kanssa ja helpota nielemistä juomalla riittävästi vettä. Zokinvyyn ottaminen ruoan kanssa voi auttaa vähentämään haittavaikutuksia.

### Jos et pysty nielemään Zokinvy-kapselia kokonaisena

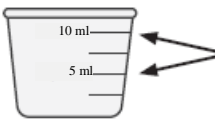
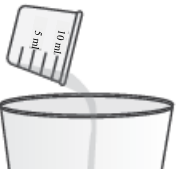
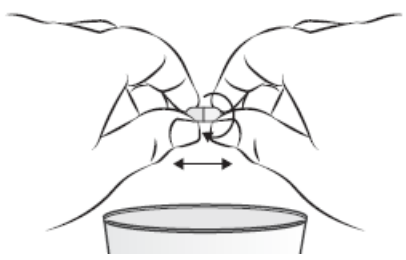
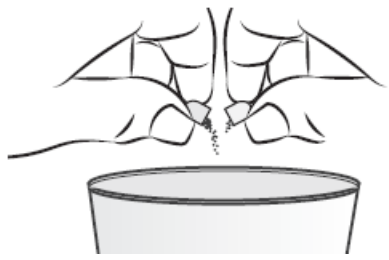

- Jos et pysty nielemään Zokinvy-kapselia kokonaisena, noudata seuraavia ohjeita ja sekoita kapselin sisältö appelsiinimehuun.





### Tarvikkeet Zokinvyyn sekoittamiseksi appelsiinimehuun

- Sekoita uusi Zokinvy-annos jokaisella käyttökerralla.
- Ota esille oikea määrä annokseen tarvittavia Zokinvy-kapseleita. Aseta kapseli puhtaalle ja tasaiselle pinnalle.
- Käytä vain appelsiinimehua. Älä käytä muita juomia Zokinvyyn sekoittamiseen.
- Puhdas lääkemitta, johon on merkitty tasot 5 ml ja 10 ml.
- Puhdas mitta jokaista sekoitettavaa Zokinvy-kapselia varten.
- Puhdas lusikka sekoittamista varten.

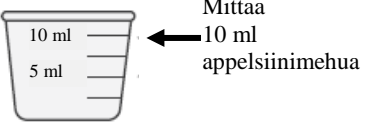
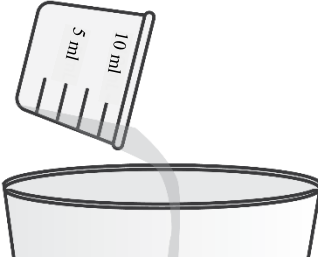


## Zokinvy:n sekoittaminen appelsiinimehuun

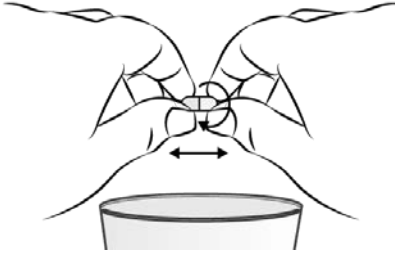


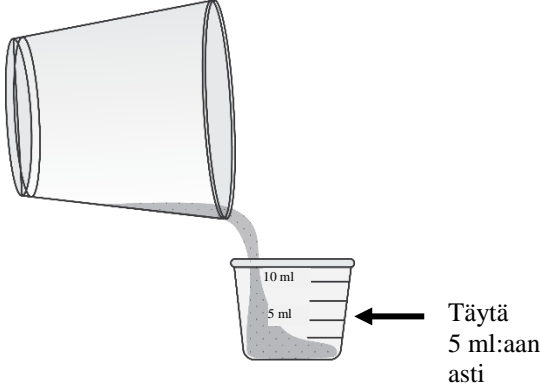

<p><b>Vaihe 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Mittaa joko 5 ml tai 10 ml appelsiinimehua käyttäen puhdasta lääkemittaa.</li><li>Voit valita, käytätkö 5 ml tai 10 ml appelsiinimehua.</li></ul>	 <p>Mittaa joko 5 ml tai 10 ml</p>
<p><b>Vaihe 2:</b></p> <p><b>Vaiheessa 1</b> mitattu määrä appelsiinimehua kaadetaan puhtaaseen kuppiin.</p>	
<p><b>Vaihe 3:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Pidä Zokinvy-kapselia appelsiinimehua sisältävän kupin yläpuolella.</li><li>Pidä kapselista kiinni peukalolla ja etusormella molemmilta puolilta.</li><li>Kierrä kapselia varovasti ja vedä se auki.</li></ul>	
<p><b>Vaihe 4:</b></p> <p>Tyhjennä kapselin sisältö kokonaisuudessaan appelsiinimehua sisältävään kuppiin.</p>	
<p><b>Vaihe 5:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Sekoita kapselin sisältö ja appelsiinimehu hyvin käyttäen puhdasta lusikkaa.</li><li>Jos annos on vain yksi kapseli, siirry <b>vaiheeseen 7</b>.</li><li>Jos annos on kaksi kapselia, siirry <b>vaiheeseen 6</b>.</li></ul>	
<p><b>Vaihe 6:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Jos annos on kaksi kapselia, toista toisen kapselin osalta <b>vaiheet 1–5</b>.</li><li>Kun toinen kapseli on sekoitettu, kaksi annosta voidaan joko yhdistää yhteen kuppiin tai pitää kahdessa annoskupissa.</li><li>Siirry sitten <b>vaiheisiin 7, 8 ja 9</b>.</li></ul>	

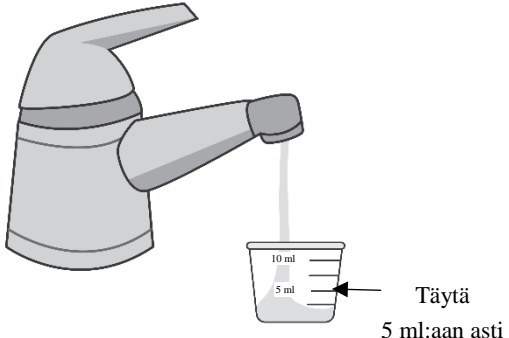
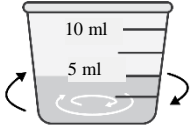
<p><b>Vaihe 7:</b></p> <p>Ota koko Zokinvy-seos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ruoan kanssa.</li> <li>• noin 10 minuutin sisällä valmistamisesta.</li> </ul> <p>Kukin annos on sekoitettava ja käytettävä 10 minuutin sisällä. Seos tulee valmistaa vasta, kun se on tarkoitus ottaa.</p>	<p><b>KÄYTÄ 10 minuutin sisällä</b></p> 
<p><b>Vaihe 8:</b></p> <p>Huuhtele lääkemitta, jota käytettiin appelsiinimehun mittaamiseen, ja lisää siihen 5 ml vettä jokaista mehuun sekoitettua kapselia kohden.</p>	
<p><b>Vaihe 9:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaada <b>vaiheessa 8</b> mitattu vesi Zokinvyn ja appelsiinimehun sekoituskuppiin (a).</li> <li>• Sekoita varovasti (b). Juo annos.</li> </ul>	<p>(a)</p>  <p>(b)</p> 

**Jos tarvitset pienemmän Zokinvy-vuorokausiannoksen**

<p><b>Vaihe 1:</b></p> <p>Käytä puhtaasta lääkemittaa ja kaada siihen 10 ml appelsiinimehua.</p>	
<p><b>Vaihe 2:</b></p> <p>Kaada vaiheessa 1 mitattu appelsiinimehu puhtaaseen kuppiin sekoittamista varten.</p>	



<p><b>Vaihe 3:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lääkärin ohjeiden mukaisesti ota joko 75 mg:n tai 50 mg:n Zokinvy-kapseli ja pidä sitä appelsiinimehua sisältävän kupin yläpuolella.</li> <li>Pidä kapselista kiinni peukalolla ja etusormella molemmilta puolilta.</li> <li>Kierrä kapselia varovasti ja vedä se auki.</li> </ul>	
<p><b>Vaihe 4:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tyhjennä kapselin sisältö kokonaisuudessaan appelsiinimehua sisältävään kuppiin.</li> </ul>	
<p><b>Vaihe 5:</b></p> <p>Sekoita kapselin sisältö ja appelsiinimehu hyvin käyttäen puhdasta lusikkaa.</p>	
<p><b>Vaihe 6:</b></p> <p>Kaada 5 ml appelsiinimehun ja Zokinvyn seosta sekoituskupista puhtaaseen lääkemittaan.</p>	
<p><b>Vaihe 7:</b></p> <p>Ota lääkekupista 5 ml:n Zokinvy- ja appelsiinimehuseos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ruoan kanssa</li> <li>noin 10 minuutin sisällä valmistamisesta</li> </ul> <p>Kukin annos on sekoitettava ja käytettävä 10 minuutin sisällä. Seos tulee valmistaa vasta, kun se on tarkoitus ottaa.</p>	<p><b>KÄYTÄ 10 minuutin sisällä</b></p> 

<p><b>Vaihe 8:</b></p> <p>Kaada Zokinvy- ja appelsiinimehuseoksen juomiseen käytettyyn lääkemittaan 5 ml vettä.</p>	
<p><b>Vaihe 9:</b></p> <p>Sekoita varovasti. Juo annos.</p>	

### Juo runsaasti vettä Zokinvyn ottamisen yhteydessä

Zokinvyn ottamisen yhteydessä on tärkeää juoda paljon vettä ja muita nesteitä. Tämä voi auttaa vähentämään ripuliin tai oksenteluun liittyviä ongelmia.

Kysy lääkäriltäsi, kuinka paljon vettä tai muita nesteitä sinun tulisi juoda päivittäin.

Lääkärin kanssa voit keskustella siitä, mitä nesteitä voit juoda, ja varmistaa, että saat oikean määrän nesteitä joka päivä.

Älä syö ruokaa tai juo mehuja, jotka sisältävät greippiä, karpaloa, granaattomenaa tai pomeranssia (ns. karvasappelsiinia).

### Jos otat enemmän Zokinvyä kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän kapseleita kuin sinun pitäisi, lopeta lääkkeen ottaminen ja ota yhteyttä lääkäriin.

### Jos unohdat ottaa Zokinvyä

Jos unohdat ottaa annoksen ja seuraavaan suunniteltuun annokseen on vähintään 8 tuntia aikaa, ota väliin jäänyt annos mahdollisimman pian ruoan kanssa. Jos seuraavaan aikataulun mukaiseen annokseen on jäljellä alle kahdeksan tuntia, jätä unohtunut annos väliin ja jatka Zokinvy-hoitoa seuraavalla suunnitellulla annoksella.

### Jos lopetat Zokinvyn oton

Älä lopeta Zokinvyn käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

##### **Vakavat haittavaikutukset Kerro välittömästi lääkärille, jos**

- sinulla on jatkuvaa pahoinvointia, oksentelua tai ripulia, joka johtaa ruokahalun menetykseen, painonlaskuun tai kuivumiseen. Oksentelu ja ripuli ovat hyvin yleisiä (niitä voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä) ja voivat johtaa elektrolyyttivajeeseen, joka edellyttää tukihoitoa. Lääkäri voi seurata painoasi, ruokahaluasi sekä sitä, kuinka paljon syöt ja juot, jotta mahdolliset elektrolyyttihäiriöt voidaan havaita.

Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset jonkin edellä mainituista vakavista haittavaikutuksista.

##### **Hyvin yleiset** (saattaa aiheutua useammalle kuin yhdelle henkilölle kymmenestä)

- verikokeissa osoitettu maksaentsyymiarvojen suureneminen, mikä viittaa maksan rasittumiseen
- mahakipu
- väsymys
- ummetus
- sivuonteloinfektiot tai muut ylähengitysteiden infektiot
- hemoglobiinipitoisuuden lasku, joka näkyy verikokeissa
- veren bikarbonaattipitoisuuden lasku, joka näkyy verikokeissa

##### **Yleiset** (saattaa aiheutua enintään yhdelle henkilölle kymmenestä)

- kehon kivut, myös selkäkipu ja raajakipu
- kuume
- verikokeissa osoitettu natrium-, kalium-, albumiini- ja kreatiniinipitoisuuden lasku
- verikokeissa osoitettu magnesiumipitoisuuden nousu
- yskä
- ilmavaivat
- ihottuma
- kutina
- aivoiskemia (aivohalvaus)
- päänsärky
- vuotava nenä
- nenän tukkoisuus
- nenäverenvuoto
- kurkkukipu
- masennus
- suun haavaumat
- peräaukon lähellä esiintyvä kivulias paisemainen turvotus (perirektaalinen paise)
- keuhkokuume
- influenssa
- verikokeissa osoitettu verisolujen määrän (kuten valkosolujen määrän) lasku
- käsien ja jalkojen pistely
- huimaus
- paksusuolen ärsytys, tulehdus tai haavaumat (koliitti)
- ruoansulatushäiriöt (esimerkiksi turvotus, epämukavuuden tunne, liian täyden olon tunne tai ilmavaivat)
- mahan limakalvon tulehdus (gastriitti)
- paksusuolen, peräsuolen tai peräaukon verenvuoto
- kuiva iho
- ihon tummuminen (hyperpigmentaatio)
- rintakipu
- vilunväreet
- hammasmurtuma

## Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Zokinvy:n säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Suojaa kosteudelta pitämällä purkki tiiviisti suljettuna. Tämän lääkevalmisteen säilytyksessä ei tarvitse noudattaa erityisiä varastointilämpötiloja.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Zokinvy sisältää

- Vaikuttava aine on lonafarnibi.  
Zokinvy 50 mg kovat kapselit: yksi kapseli sisältää 50 mg lonafarnibia.  
Zokinvy 75 mg kovat kapselit: yksi kapseli sisältää 75 mg lonafarnibia.
- Muut aineet ovat:  
Kapselin sisältö: kroskarmelloosinatrium (ks. kohta 2 "Zokinvy sisältää natriumia"), magnesiumstearaatti, poloksameeri, povidoni ja vedetön kolloidinen piidioksidi  
Kapselin kuori:  
Zokinvy 50 mg kovat kapselit: gelatiini, titaanidioksidi, keltainen rautaoksidi ja auringonkukkalesiitiini  
Zokinvy 75 mg kovat kapselit: gelatiini, titaanidioksidi, keltainen rautaoksidi, punainen rautaoksidi ja auringonkukkalesiitiini  
Painoväri: sellakka, musta rautaoksidi

### Zokinvy:n kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Zokinvy 50 mg kovat kapselit ovat läpikuultamattomia keltaisia kovia kapseleita, joissa on mustalla musteella merkinnät "LNF" ja "50".

Zokinvy 75 mg kovat kapselit ovat läpikuultamattomia vaaleanoransseja kovia kapseleita, joissa on mustalla musteella merkinnät "LNF" ja "75".

Pullo sisältää 30 kovaa kapselia ja kuivatusaineen. Kuivatusaine on säiliössä ja säiliö on pullossa kapseleiden kanssa.

### Myyntiluvan haltija

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

**Valmistaja**

ABF Pharmaceutical Services GmbH  
Brunner Straße 63/18-19  
A-1230 Wien  
Itävalta

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KUUKAUSI VUOSI**

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.