

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Zokinvy 50 mg tvrde kapsule

Zokinvy 75 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Zokinvy 50 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 50 mg lonafarniba.

Zokinvy 75 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 75 mg lonafarniba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula)

Zokinvy 50 mg tvrde kapsule

Tvrda kapsula veličine 4 (5 mm x 14 mm) sa žutim neprozirnim tijelom na kojemu je crnim slovima otisnuto „LNF” i „50”.

Zokinvy 75 mg tvrde kapsule

Tvrda kapsula veličine 3 (6 mm x 16 mm) sa svijetlonarančastim neprozirnim tijelom na kojemu je crnim slovima otisnuto „LNF” i „75”.

4. KLINIČKI PODATCI

4.1 Terapijske indikacije

Zokinvy je indiciran za liječenje bolesnika u dobi od 12 mjeseci i starijih s genetički potvrđenom dijagnozom Hutchinson-Gilfordovog progerijskog sindroma ili progeroidne laminopatije s izostankom procesa dorade proteina, sindroma povezanog s heterozigotnom mutacijom gena *LMNA* s nakupljanjem proteina sličnih progerinu ili s homozigotnom ili složenom heterozigotnom mutacijom gena *ZMPSTE24*.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s potvrđenim progeroidnim sindromima ili bolesnika s rijetkim genetskim metaboličkim sindromima.

Doziranje

Početna doza

Preporučena početna doza za sve indikacije iznosi 115 mg/m² dvaput dnevno. U kliničkim ispitivanjima korištena je formula Du Bois, te je treba koristiti i za izračun površine tijela kod određivanja doziranja. Sve ukupne dnevne doze treba zaokružiti na najbliže doze u koracima od 25 mg te podijeliti na dvije jednake ili gotovo jednake doze (vidjeti tablicu 1.). Doze treba uzimati s razmakom od otprilike 12 sati (ujutro i navečer).

Tablica 1.: Preporučena početna doza i raspored primjene za doziranje od 115 mg/m², na temelju površine tijela

Površina tijela (m ²)	Ukupna dnevna doza zaokružena na najbližih 25 mg	Jutarnja doza broj kapsula		Večernja doza broj kapsula	
		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 bolesnika s površinom tijela od 0,30 m² do 0,38 m² sadržaj kapsule od 75 mg mora se pomiješati s 10 ml soka od naranče. Polovica mješavine (5 ml) jednaka je dozi od 37,5 mg lonafarniba. Ta se doza priprema i uzima dvaput dnevno (vidjeti dio 6.6).

Doza održavanja

Nakon četiri mjeseca liječenja uz primjenu početne doze od 115 mg/m² dvaput dnevno, dozu treba povećati na dozu održavanja od 150 mg/m² dvaput dnevno (ujutro i navečer). Sve ukupne dnevne doze treba zaokružiti na najbliže doze u koracima od 25 mg i podijeliti na dvije jednake ili gotovo jednake doze (vidjeti tablicu 2.).

Tablica 2.: Preporučena doza održavanja i raspored primjene za doziranje od 150 mg/m², na temelju površine tijela

Površina tijela (m ²)	Ukupna dnevna doza zaokružena na najbližih 25 mg	Jutarnja doza broj kapsula		Večernja doza broj kapsula	
		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

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti dozu, treba je uzeti što je prije moguće, uz obrok, do 8 sati prije sljedeće predviđene doze. Ako je do sljedeće predviđene doze preostalo manje od 8 sati, bolesnik treba preskočiti propuštenu dozu i sljedeću predviđenu dozu treba uzeti prema rasporedu doziranja.

Bolesnici koji uzimaju početnu dozu od 115 mg/m² s površinom tijela od 0,30 m² do 0,38 m²

Bolesnici će morati primiti dnevnu dozu od 75 mg (37,5 mg dvaput dnevno). Sadržaj kapsule lonafarniba od 75 mg treba pomiješati s 10 ml soka od naranče. Uzima se samo polovica mješavine od 10 ml (vidjeti dio 6.6).

Prilagodba doze u bolesnika kod kojih se stalno javljaju povraćanje i/ili proljev koji uzrokuju dehidraciju ili gubitak tjelesne težine

Za bolesnike čija je doza povećana na 150 mg/m² dvaput dnevno kod kojih se ponavljaju epizode povraćanja i/ili proljeva koji uzrokuju dehidraciju ili gubitak tjelesne težine (vidjeti dio 4.4), doza se može smanjiti na početnu dozu od 115 mg/m² dvaput dnevno. Sve dnevne doze treba zaokružiti na najbliže doze u koracima od 25 mg te podijeliti na dvije jednake ili gotovo jednake doze (vidjeti tablicu 1.).

Sprječavanje ili liječenje povraćanja i/ili proljeva koji uzrokuju dehidraciju ili gubitak težine

Može se razmotriti mogućnost sprječavanja ili liječenja povraćanja i/ili proljeva antiemetikom i/ili antidijaroiikom (vidjeti dio 4.4).

Prilagodba doze za bolesnike koji ne mogu izbjeći istodobno uzimanje umjerenog inhibitora CYP3A (vidjeti dio 4.5)

Dnevnu dozu lonafarniba treba smanjiti za 50 %, a smanjenu dnevnu dozu potrebno je podijeliti na dvije jednake doze. Svaku dozu treba zaokružiti na najbliže doze u koracima od 25 mg. Režim doziranja bit će 25 mg dvaput dnevno, 50 mg dvaput dnevno ili 75 mg dvaput dnevno. Bolesnici koji uzimaju smanjenu dnevnu dozu od 50 mg (25 mg dvaput dnevno) trebaju pomiješati sadržaj kapsule lonafarniba od 50 mg s 10 ml soka od naranče kako bi se postigla ispravna doza. Uzima se samo polovica (5 ml) mješavine od 10 ml (vidjeti dio 6.6). Preporučuje se praćenje QTc intervala dok bolesnik istodobno uzima umjereni inhibitor CYP3A i 50 % uobičajene doze lonafarniba. Nakon 14 dana od prekida primjene umjerenog inhibitora CYP3A bolesnik treba nastaviti s uobičajenom dozom lonafarniba za njegovu površinu tijela.

Prilagodba doze za bolesnike koji istodobno primaju slabi inhibitor CYP3A i kod kojih je zabilježena postojana toksičnost (vidjeti dio 4.5)

Dnevnu dozu lonafarniba treba smanjiti za 50 %, a smanjenu dnevnu dozu potrebno je podijeliti na dvije jednake doze. Svaku dozu treba zaokružiti na najbližu dozu u koracima od 25 mg. Režim doziranja bit će 25 mg dvaput dnevno, 50 mg dvaput dnevno ili 75 mg dvaput dnevno. Bolesnici koji uzimaju smanjenu dnevnu dozu od 50 mg (25 mg dvaput dnevno) trebaju pomiješati sadržaj kapsule lonafarniba od 50 mg s 10 ml soka od naranče kako bi se postigla ispravna doza. Uzima se samo polovica (5 ml) mješavine od 10 ml (vidjeti dio 6.6). Preporučuje se praćenje QTc intervala sve dok bolesnik istodobno uzima slabi inhibitor CYP3A i 50 % uobičajene doze lonafarniba zbog prisutnosti postojane toksičnosti. Nakon 14 dana od potpunog povlačenja toksičnosti ili prekida primjene slabog inhibitora CYP3A, bolesnik treba nastaviti uzimati uobičajenu dozu lonafarniba za njegovu površinu tijela.

Prilagodba doze za bolesnike s poznatim disfunkcionalnim polimorfizmima u CYP3A4

Dnevnu dozu lonafarniba treba smanjiti za 50 %, a smanjenu dnevnu dozu potrebno je podijeliti na dvije jednake doze. Svaku dozu treba zaokružiti na najbližu dozu u koracima od 25 mg. Režim doziranja bit će 25 mg dvaput dnevno, 50 mg dvaput dnevno ili 75 mg dvaput dnevno. Bolesnici koji uzimaju smanjenu dnevnu dozu od 50 mg (25 mg dvaput dnevno) trebaju pomiješati sadržaj kapsule lonafarniba od 50 mg s 10 ml soka od naranče kako bi se postigla ispravna doza. Uzima se samo polovica (5 ml) mješavine od 10 ml (vidjeti dio 6.6). Preporučuje se praćenje QTc intervala.

Prilagodba doze u bolesnika koji moraju uzimati parenteralni midazolam zbog kirurškog zahvata

Istodobna primjena midazolama je kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Bolesnici koji zbog kirurškog zahvata moraju uzimati parenteralni midazolam trebaju prekinuti primjenu lonafarniba 14 dana prije primjene midazolama i ne uzimati ga još 2 dana nakon primjene midazolama.

Specifične interakcije s hranom i pićem

Lonafarnib se ne smije uzimati s hranom ili sokovima koji sadrže grejp, brusnice, nar ili kisele odnosno gorke naranče, poznate kao seviljske naranče (*npr.* marmelada od naranče) (vidjeti dio 4.5). Uzimanje lonafarniba s hranom ili pićima koja sadrže to voće ili voćne sokove može povećati nuspojave povezane s lonafarnibom.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nisu potrebne prilagodbe doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A odnosno B). Lonafarnib je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Lonafarnib nije ispitan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Budući da se lonafarnib i metabolit HM21 izlučuju putem mokraće u ograničenoj mjeri, nisu potrebne prilagodbe doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Doziranje je jednako u odraslih i djece u dobi od 12 mjeseci i starije.

Sigurnost i djelotvornost lonafarniba u pedijatrijskoj populaciji mlađoj od 12 mjeseci još nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Lonafarnib je namijenjen za peroralnu primjenu. Kapsule treba progutati cijele. Kapsule se ne smije žvakati. Svaka se doza uzima uz obrok.

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijelu kapsulu upute o miješanju sadržaja kapsule sa sokom od naranče dostupne se u dijelu 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koji drugi enzim iz skupine farnesiltransferaza ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s jakim inhibitorima CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena lijekova koji se pretežito metaboliziraju putem enzima CYP3A4, kao što su midazolam, atorvastatin, lovastatin i simvastatin (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) (vidjeti dio 5.2).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Dob na početku liječenja

Liječenje lonafarnibom treba započeti čim se postavi dijagnoza. Klinički podatci upućuju na to da je očekivana korist za preživljenje manja u slučaju liječenja lonafarnibom u bolesnika s Hutchinson-Gilfordovim progerijskim sindromom (HGPS) koji su započeli liječenje u dobi od 10 ili više godina, u usporedbi s onima koji su liječenje započeli u mlađoj dobi (vidjeti dio 5.1).

Početak liječenja lonafarnibom u starijih bolesnika treba procijeniti s obzirom na nuspojave (*tj.* povraćanjem, mučninom i proljevom) tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja.

Nuspojave povezane s probavnim sustavom i dehidracija

Prijavljeni su poremećaji elektrolita (hipermagnezemija, hipokalijemija, hiponatrijemija) (vidjeti dio 4.8). Potrebno je pomno pratiti težinu nuspojava povezanih s probavnim sustavom, posebno tijekom prva četiri mjeseca liječenja. Ako se pojave nuspojave povezane s probavnim sustavom, treba redovito pratiti tjelesnu težinu bolesnika, unos kalorija i volumen unesene tekućine. U nekim slučajevima stalni proljev može dovesti do hipovolemije, koju treba liječiti infuzijom ili peroralno.

U bolesnika s proljevom i bolesnika liječenih antidijarijkom loperamidom potrebno je pratiti nuspojave povezane s povećanom izloženosti loperamidu (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici kojima je potrebna parenteralna primjena midazolama zbog kirurškog zahvata

Istodobna primjena lonafarniba i midazolama (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5) kontraindicirana je zbog povećanog rizika od ekstremne sedacije i respiratorne depresije. U bolesnika kod kojih je primjena midazolama nužna kao sastavnica anestezije tijekom kirurškog zahvata potrebno je prekinuti liječenje lonafarnibom 14 dana prije primjene parenteralnog midazolama i ne uzimati ga još 2 dana nakon primjene midazolama.

Poremećena funkcija jetre

Prijavljeni su povišeni jetreni enzimi, kao što su aspartat aminotransferaza ili alanin aminotransferaza (vidjeti dio 4.8). Znakovi i simptomi smanjene funkcije jetre trebaju se dosljedno procjenjivati. Mjerenje funkcije jetre treba provoditi jedanput godišnje ili nakon pojave novih ili pogoršanja postojećih znakova ili simptoma disfunkcije jetre.

Nefrotoksičnost

Lonafarnib je prouzročio nefrotoksičnost u štakora s kliničkim promjenama u rezultatima biokemijskih pretraga i pretraga urina, pri razinama izloženosti lonafarnibu u plazmi koje su približno jednake onima kod doziranja u ljudi (vidjeti dio 5.3). Znakovi i simptomi smanjene funkcije bubrega trebaju se dosljedno procjenjivati. Mjerenje funkcije bubrega potrebno je provoditi jedanput godišnje ili nakon pojave novih ili pogoršanja postojećih znakova ili simptoma povezanih s disfunkcijom bubrega.

Retinalna toksičnost

Pri razinama izloženosti lonafarnibu u plazmi koje su slične onima kod doziranja u ljudi lonafarnib je u majmuna uzrokovao pogoršanje noćnog vida za koji su odgovorni štapići (vidjeti dio 5.3). Oftalmološku procjenu treba provoditi svake godine i u slučaju pojave novog poremećaja vida tijekom liječenja.

Istodobna primjena umjerenih i snažnih induktora CYP3A

Istodobna primjena umjerenih i snažnih induktora CYP3A može smanjiti djelotvornost lonafarniba, zbog čega je treba izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena umjerenih inhibitora CYP3A

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lonafarniba i umjerenih inhibitora CYP3A. Ako nije moguće izbjeći istodobnu primjenu, dozu lonafarniba treba smanjiti za 50 % te se preporučuje praćenje QTc intervala (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Istodobna primjena slabih induktora CYP3A

Istodobna primjena slabih induktora CYP3A može smanjiti djelotvornost lonafarniba i treba je izbjegavati. Ako nije moguće izbjeći istodobnu primjenu, nije potrebna prilagodba doze lonafarniba (vidjeti dio 4.5).

Ispitanici s poznatim disfunkcionalnim polimorfizmima u CYP3A4

Ispitanici s poznatim disfunkcionalnim polimorfizmom u CYP3A4 trebaju započeti liječenje primjenom 50 % uobičajene doze. Potrebno je pratiti QTc interval (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Ostali progeroidni sindromi

Ne očekuje se da će lonafarnib biti učinkovit u liječenju progeroidnih sindroma uzrokovanih mutacijama u drugim genima osim gena *LMNA* ili *ZMPSTE24* i laminopatija koje nisu povezane s nakupljanjem proteina sličnih progerinu. Ne očekuje se da će lonafarnib biti učinkovit u liječenju progeroidnih sindroma navedenih u nastavku: Wernerova sindroma, Bloomova sindroma, Rothmund-Thomsonova sindroma, Cockayneova sindroma, bolesti xeroderma pigmentosum, trihotiodistrofije i ataksije-teleangiektazije.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Zokinvy sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, odnosno zanemarivu količinu natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Snažni inhibitori CYP3A

Kada se lonafarnib u zdravih odraslih ispitanika primjenjivao istodobno s ketokonazolom, koji je snažni inhibitor CYP3A, ketokonazol (5 doza od 200 mg) povećao je C_{max} lonafarniba (jedna doza od 50 mg) za 270 %, a AUC za 425 %. To može dovesti do povećanog rizika od nuspojava. Stoga je istodobna primjena lonafarniba i snažnih inhibitora CYP3A kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Umjereni inhibitori CYP3A

Nisu provedena ispitivanja interakcija s umjerenim inhibitorom CYP3A. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lonafarniba i umjerenog inhibitora CYP3A (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Odabrani inhibitori HMG-CoA reduktaze

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Metabolizam inhibitora HMG-CoA reduktaze, atorvastatina, lovastatina i simvastatina ovisi o CYP3A. Lonafarnib je snažan *in vivo* inhibitor mehanizma CYP3A i, kada se primjenjuje istodobno s atorvastatinom, lovastatinom ili simvastatinom, očekuje se povećanje koncentracija tih statina u plazmi. To dovodi do povećanog rizika od miopatije, uključujući rabdomiolizu. Stoga je istodobna primjena lonafarniba i atorvastatina, lovastatina i simvastatina kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Midazolam

Kada je lonafarnib primijenjen istodobno s midazolamom u zdravih odraslih ispitanika, višekratnim doziranjem lonafarniba (100 mg dvaput dnevno tijekom 5 uzastopnih dana) povećao se C_{max} midazolama (jedna peroralna doza od 3 mg) za 180 %, a AUC za 639 %. Prema tome, ta interakcija povećava rizik od ekstremne sedacije i respiratorne depresije. Stoga je istodobna primjena lonafarniba i midazolama kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Snažni induktori CYP3A

Istodobna peroralna primjena jedne doze lonafarniba od 50 mg (u kombinaciji s jednom peroralnom dozom ritonavira od 100 mg) nakon 600 mg rifampina jednom dnevno tijekom osam dana dovela je do smanjenja C_{max} lonafarniba za 92 % i do smanjenja AUC-a za 98 % u usporedbi s primjenom rifampina kao monoterapije u zdravih odraslih ispitanika. Nisu dostupni podaci o djelotvornosti koji upućuju na to da je lonafarnib i dalje učinkovit kada se primjenjuje istodobno sa snažnim induktorom

CYP3A. Stoga je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu lonafarniba i snažnog induktora enzima CYP3A te potražiti druge mogućnosti liječenja (vidjeti dio 4.4).

Umjereni induktori CYP3A

Nisu provedena ispitivanja interakcija s umjerenim induktorom CYP3A. Nema dostupnih podataka o djelotvornosti koji upućuju na to da je lonafarnib i dalje učinkovit kada se primjenjuje istodobno s umjerenim induktorom CYP3A. Stoga je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu lonafarniba i umjerenog induktora enzima CYP3A i potražiti druge mogućnosti liječenja (vidjeti dio 4.4).

Slabi induktori CYP3A

Nisu provedena ispitivanja interakcija sa slabim induktorom CYP3A. Nema dostupnih podataka o djelotvornosti koji bi upućivali na to da je lonafarnib i dalje učinkovit kada se primjenjuje istodobno sa slabim induktorom CYP3A. Stoga je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu lonafarniba i slabog induktora CYP3A i potražiti druge mogućnosti liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Ako se ne može izbjeći istodobna primjena sa slabim induktorom CYP3A, potrebno je zadržati trenutnu dozu lonafarniba. Ako bolesnik nije počeo primati povećanu dozu održavanja od 150 mg/m² dvaput dnevno, potrebno je zadržati vremenski raspored predviđenog povećanja doze.

Hrana i odabrani sokovi koji utječu na metabolizam lonafarniba

Grejpfrut, brusnice, nar te kisele ili gorke naranče, poznate kao seviljske naranče, (*npr.* marmelada od naranče) inhibiraju sustav CYP3A. Tijekom uzimanja lonafarniba potrebno je izbjegavati konzumaciju hrane ili sokova koji sadržavaju to voće (vidjeti dio 4.2).

Slabi inhibitori CYP3A

Nisu provedena ispitivanja interakcija sa slabim inhibitorom CYP3A. Ne smatra se da je potrebna prilagodba doze; međutim, ako istodobna primjena slabog inhibitora CYP3A inducira postojanu toksičnost, potrebno je smanjiti dozu lonafarniba za 50 % i preporučuje se praćenje QTc intervala (vidjeti dijelove 4.2 i 6.6).

Loperamid

Kada je lonafarnib primijenjen istodobno s loperamidom u zdravih odraslih ispitanika, primjenom više doza lonafarniba (100 mg dvaput dnevno tijekom pet uzastopnih dana) C_{max} loperamida (jedna peroralna doza od 2 mg) povećan je za 214 %, dok je AUC povećan za 299 %. Doza loperamida ne smije premašiti 1 mg dnevno (vidjeti dio 4.4). U slučaju primjene više od 1 mg loperamida dnevno, dozu treba polako i pažljivo povećavati kako je to potrebno za liječenje proljeva.

Supstrati enzima CYP2C19

Kada je lonafarnib primijenjen istodobno s omeprazolom, koji je supstrat enzima CYP2C19, u zdravih odraslih ispitanika, primjenom više doza lonafarniba (75 mg dvaput dnevno tijekom pet uzastopnih dana) C_{max} omeprazola (jedna peroralna doza od 40 mg) povećan je za 28 %, dok je AUC povećan za 60 %. Tijekom tog razdoblja potrebno je pratiti bolesnike koji uzimaju lijekove koji su supstrati enzima CYP2C19 kako bi se uočile moguće nuspojave, uz prilagodbe doze ako je to potrebno.

MATE1 i MATE2-K

Na temelju *in vitro* podataka lonafarnib je inhibitor prijenosnika MATE1/MATE2-K u klinički relevantnim maksimalnim sistemskim koncentracijama i potencijalno bi mogao uzrokovati klinički relevantnu interakciju. Jedini utvrđeni klinički relevantan supstrat prijenosnika MATE1/MATE2-K trenutno je metformin. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu metformina i lonafarniba. Ako je potrebno primjenjivati metformin, kliničari trebaju pažljivo pratiti bolesnika kako bi uočili moguće interakcije s lonafarnibom.

Supstrati P-glikoproteina

Kada je lonafarnib u zdravih odraslih ispitanika primijenjen istodobno s feksofenadinom, supstratom P-glikoproteina, primjenom više doza lonafarniba (100 mg dvaput dnevno tijekom pet uzastopnih dana) C_{\max} feksofenadina (jedna peroralna doza od 180 mg) povećan je za 21 %, dok je AUC povećan za 24 %. Kada se lonafarnib primjenjuje istodobno sa supstratima P-glikoproteina (*npr.* digoksin, dabigatran), pri čemu minimalne promjene koncentracije mogu dovesti do ozbiljnih toksičnosti ili toksičnosti opasnih po život, potrebno je pratiti nuspojave i smanjiti dozu supstrata P-glikoproteina u skladu s odobrenim informacijama o lijeku.

Supstrati OCT1

In vitro ispitivanja upućuju na to da je lonafarnib inhibitor prijenosnika OCT1 u klinički relevantnim sistemskim koncentracijama. Međutim, klinička relevantnost trenutačno nije poznata.

Oralna kontracepcijska sredstva

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se procijenila interakcija istodobne primjene lonafarniba i oralnog kontraceptiva. Žene reproduktivne dobi moraju upotrebljavati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Zokinvy i još najmanje tjedan dana nakon uzimanja posljednje doze lijeka (vidjeti dio 4.6).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih ispitanika.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju upotrebljavati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Zokinvy i još najmanje tjedan dana nakon posljednje doze lijeka. Muškarci s partnericama reproduktivne dobi moraju upotrebljavati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Zokinvy i još najmanje tri mjeseca nakon posljednje doze lijeka.

Učinci lijeka Zokinvy na kontracepcijske steroide nisu ispitani. Ako se za kontracepciju upotrebljavaju sistemski steroidi, potrebno je dodati i mehaničku metodu kontracepcije.

Trudnoća

Podatci o primjeni lonafarniba u trudnica ne postoje ili su ograničeni. Ispitivanjima provedenima na životinjama utvrđena je reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se primjena lonafarniba tijekom trudnoće i u žena u reproduktivnoj dobi koje ne upotrebljavaju kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se lonafarnib u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se lonafarnib izlučuje u mlijeko (za pojedinosti vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lonafarnibom uzimajući u obzir korist od dojenja za dijete i korist od liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učincima lonafarniba na plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama lonafarnib je doveo do promjena u reproduktivnim sustavima mužjaka i ženki i u resorpciji (vidjeti dio 5.3). Mogući učinak lonafarniba na plodnost u ljudi trenutno nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lonafarnib malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene lonafarniba može doći do umora (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće su nuspojave povraćanje (86 %), proljev (78 %), povišena razina aspartat aminotransferaze (64 %), povišena razina alanin aminotransferaze (50 %), smanjenje apetita (41 %), mučnina (38 %), bol u abdomenu (35 %), umor (29 %), smanjenje tjelesne težine (27 %), konstipacija (18 %) i infekcija gornjih dišnih putova (11 %). Većina nuspojava pojavila se unutar prva četiri tjedna nakon početka liječenja i općenito su se postojano smanjivale s trajanjem liječenja.

Najozbiljnije su nuspojave povišena vrijednost alanin aminotransferaze (3,6 %), povišena vrijednost aspartat aminotransferaze (3,6 %), cerebralna ishemija (3,2 %), pireksija (1,6 %) i dehidracija (1,6 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave koje se pojavljuju u kliničkim ispitivanjima navedene su u tablici 3. prema klasifikaciji organskih sustava i preporučenom pojmu. Učestalost se određuje kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene prema sve manjoj učestalosti za svaku klasifikaciju organskih sustava.

Tablica 3.: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih dišnih putova	infekcija rinitis gastroenteritis gripa oralne pustule perirektalni apsces upala pluća sinusitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	snižena vrijednost hemoglobina	smanjeni broj bijelih krvnih stanica
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjeni apetit smanjena tjelesna težina	dehidracija hipermagnezija hipokalijemija hipoalbuminemija hiponatrijemija
Psihijatrijski poremećaji		depresivno raspoloženje
Poremećaji živčanog sustava		cerebralna ishemija glavobolja omaglica parestezija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		kašalj epistaksa laringealna/orofaringealna bol nazalna kongestija
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje proljev mučnina bol u abdomenu ^a konstipacija	flatulencija kolitis dispepsija gastritis krvarenje u donjem dijelu probavnog sustava
Poremećaji jetre i žuči	povišena vrijednost aspartat aminotransferaze povišena vrijednost alanin aminotransferaze snižena vrijednost bikarbonata u krvi	snižena vrijednost kreatinina u krvi
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip pruritus suha koža hiperpigmentacija kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mišićno-koštana bol bol u leđima bol u udovima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	vrućica bol u prsnoj koži zimica
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		fraktura zuba

^a Bol u abdomenu uključuje bol u abdomenu i bol u gornjem dijelu abdomena

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave povezane s probavnim sustavom

Najčešće prijavljene nuspojave bile su one povezane s probavnim sustavom (povraćanje [85,7 %], proljev [77,8 %], mučnina [38,1 %]). Od bolesnika kod kojih je zabilježeno povraćanje povezano s liječenjem u 29 (53,7 %) njih zabilježeno je povraćanje 1. stupnja (definirano kao nepostojanje potrebe za intervencijom), a u 25 njih (46,3 %) povraćanje je bilo 2. stupnja (definirano kao potreba za izvanbolničkom intravenskom hidracijom; bila je potrebna medicinska intervencija). Od bolesnika kod kojih je zabilježena mučnina povezana s liječenjem, njih 23 (95,8 %) imalo je mučninu 1. stupnja (definirano kao smanjenje apetita bez promjene prehrambenih navika), a u jednog bolesnika (4,2 %) mučnina je bila 2. stupnja (definirano kao smanjen peroralni unos bez značajnog smanjenja tjelesne težine, dehidracije ili pothranjenosti). Tijekom prva četiri mjeseca liječenja u ispitivanju ProLon1, 19 bolesnika (67,9 %) povraćalo je, a njih 10 (35,7 %) imalo je mučninu. Do kraja terapije četiri bolesnika (14,3 %) morala su primati antiemetike ili lijekove protiv mučnine (vidjeti dio 4.4). Ukupno četiri bolesnika prekinula su liječenje, uglavnom zbog mučnine ili povraćanja.

Većina bolesnika s proljevom povezanim s liječenjem (otprilike njih 94 %) imala je blagi ili umjereni proljev; 38 (77,6 %) bolesnika prijavilo je proljev povezan s liječenjem 1. stupnja (definirano kao povećanje od manje od četiri stolice dnevno u odnosu na početnu vrijednost), a 8 (16,3 %) bolesnika prijavilo je proljev povezan s liječenjem 2. stupnja (definirano kao povećanje od 4 do 6 stolica dnevno u odnosu na početnu vrijednost; ograničena sposobnost obavljanja aktivnosti bitnih za svakodnevni život). Tri (6,1 %) bolesnika prijavila su proljev 3. stupnja (definirano kao povećanje od 7 ili više stolica dnevno u odnosu na početnu vrijednost; indicirana hospitalizacija; veliko povećanje sadržaja koji se izlučuje kroz stomu u usporedbi s početnom vrijednošću; ograničena sposobnost skrbi o samome sebi u svakodnevnom životu). Tijekom prva četiri mjeseca liječenja u ispitivanju ProLon1 23 (82,1 %) bolesnika imalo je proljev; tri (10,7 %) bolesnika imalo je proljev do kraja terapije. Dvanaest (42,9 %) bolesnika liječeno je loperamidom.

Poremećaji elektrolita

Kod četiri (6,3 %) bolesnika zabilježeni su poremećaji elektrolita (hipermagnezemija, hipokalijemija, hiponatrijemija). Od dvaju bolesnika kod kojih je zabilježena hipermagnezemija, dva (100 %) bolesnika imala su hipermagnezemiju 1. stupnja (definirano kao vrijednost > gornje granice normale [GGN] do 3,0 mg/dl; >GGN do 1,23 mmol/l). Od dvaju bolesnika koji su imali hipokalijemiju, jedan (50 %) bolesnik imao je hipokalijemiju 1. stupnja (definirano kao vrijednost < donje granice normale [DGN] do 3,0 mmol/l), a jedan (50 %) bolesnik imao je hipokalijemiju 3. stupnja (definirano kao vrijednost < 3,0 do 2,5 mmol/l; indicirana je hospitalizacija). U jednog bolesnika zabilježena je hiponatrijemija, a taj jedan bolesnik (100 %) imao je hiponatrijemiju 1. stupnja (definirano kao vrijednost < DGN do 130 mmol/l). U tri (4,8 %) bolesnika zabilježena je dehidracija. Od tri bolesnika koji su imali dehidraciju, jedan bolesnik (33,3 %) imao je dehidraciju 1. stupnja (definirano kao indiciranost povećanog peroralnog unosa tekućine; suhe sluznice; smanjen turgor kože), a dva bolesnika (66,7 %) imala su dehidraciju 2. stupnja (definirano kao indiciranost intravenske nadoknade tekućine).

Povišene vrijednosti aminotransferaze

Povišena vrijednost alanin aminotransferaze zabilježena je kod 14 (50,0 %) bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanju ProLon1. Od bolesnika s povišenom vrijednošću alanin aminotransferaze, kod 11 (78,6 %) bolesnika došlo je do povećanja 1. stupnja (definirano kao vrijednost iznad GGN do 3,0 puta veća od GGN ako je početna vrijednost bila normalna; 1,5 do 3,0 puta veća od početne vrijednosti ako je početna vrijednost bila poremećena), kod jednog (7,1 %) bolesnika došlo je do povećanja 2. stupnja (definirano kao vrijednost > 3,0 do 5,0 puta od GGN ako je početna vrijednost bila normalna; > 3,0 do 5,0 x početna vrijednost ako je početna vrijednost bila poremećena) te je kod dva (14,3 %) bolesnika došlo do povećanja 3. stupnja (definirano kao vrijednost > 5,0 do 20,0 x GGN ako je početna vrijednost bila normalna; > 5,0 do 20,0 x početna vrijednost ako je početna vrijednost bila poremećena).

Povišena vrijednost aspartat aminotransferaze zabilježena je u 18 (64,3 %) bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanju ProLon1. Od tih je bolesnika 17 (94,4 %) njih imalo povećanje 1. stupnja (definirano kao vrijednost iznad GGN do 3 puta veća od GGN ako je početna vrijednost bila normalna; 1,5 do 3,0 puta veća od početne vrijednosti ako je početna vrijednost bila poremećena), a

jedan (5,6 %) bolesnik imao je povećanje 3. stupnja (definirano kao vrijednost $> 5,0$ do $20,0 \times$ GGN ako je početna vrijednost bila normalna; $> 5,0$ do $20,0 \times$ početna vrijednost ako je početna vrijednost bila poremećena).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju akutnog predoziranja potrebno je pružiti potpunu medicinsku skrb u skladu s kliničkim indikacijama, uključujući nadoknadu tekućine kako bi se izbjegla neravnoteža elektrolita te pomno praćenje vitalnih znakova. Ne postoji antidot za reverziju predoziranja lonafarnibom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam, različiti lijekovi za probavni sustav i metabolizam, ATK oznaka: A16AX20

Mehanizam djelovanja

Lonafarnib je lijek koji modificira tijek bolesti i koji sprječava farnesilaciju, čime se smanjuje nakupljanje aberantnog progerina i proteina sličnih progerinu s unutrašnje strane ovojnice stanične jezgre. To dovodi do održavanja cjelovitosti stanice i njezine normalne funkcije. Nakupljanje progerina i proteina sličnih progerinu u stanicama unutar stijenki velikih krvnih žila uzrokuje upalu i fibrozu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička djelotvornost i sigurnost lonafarniba ocijenjene su u dvama ispitivanjima faze 2 (ProLon1 i ProLon2). Oba su ispitivanja bila jednocentrična otvorena ispitivanja s jednom skupinom u kojima su se ocjenjivale djelotvornost i sigurnost lonafarniba u bolesnika s genetički potvrđenim HGPS-om ili s progeroidnom laminopatijom s izostankom procesa dorade proteina. Analiza je provedena kombiniranjem ispitivanja u objedinjenoj analizi kako bi se ocijenile razlike u preživljenju između bolesnika s HGPS-om liječenih lonafarnibom i bolesnika koji nisu primali lonafarnib. Analize preživljenja provedene su 1., 2. i 3. godine na temelju razdoblja monoterapije lonafarnibom u okviru ispitivanja ProLon1 ili ProLon2 i uz primjenu vitalnog statusa od 1. kolovoza 2021., što se naziva i posljednjom kontrolom.

U ispitivanju ProLon1 sudjelovalo je 28 bolesnika (26 bolesnika s klasičnim HGPS-om, jedan bolesnik s neklasičnim HGPS-om i jedan bolesnik s progeroidnom laminopatijom s heterozigotnom mutacijom *LMNA* i nakupljanjem proteina sličnih progerinu). Bolesnici su primali lonafarnib tijekom razdoblja od 24 do 30 mjeseci. Bolesnici su započeli liječenje lonafarnibom u dozi od 115 mg/m^2 dvaput dnevno. Nakon četiri mjeseca liječenja kod bolesnika koji su dobro podnijeli liječenje doza je povećana na 150 mg/m^2 dvaput dnevno. Među 28 liječenih bolesnika u ocjenu preživljenja bilo je uključeno 27 bolesnika s HGPS-om (16 žena i 11 muškaraca). Medijan dobi na početku liječenja za 27 bolesnika iznosio je 7,5 godina (raspon: od 3 do 16 godina). Na početku ispitivanja svi su bolesnici bili mlađi od 18 godina.

U ispitivanju ProLon2 sudjelovalo je 35 bolesnika (34 bolesnika s klasičnim HGPS-om i jedan bolesnik s neklasičnim HGPS-om). Bolesnici su primali lonafarnib tijekom razdoblja od 12 do

36 mjeseci. Bolesnici su liječeni lonafarnibom u dozi od 150 mg/m² dvaput dnevno. Od 35 liječenih bolesnika svi su bili uključeni u procjenu preživljenja. Medijan dobi na početku liječenja iznosio je 6,0 godina (raspon: od 2 do 17 godina). Na početku ispitivanja svi su bolesnici bili mlađi od 18 godina.

Od 63 bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanjima ProLon1 i ProLon2, za njih 15 (24 %) bila je potrebna određena prilagodba doziranja. Jedan bolesnik (2 %) prekinuo je liječenje, u 11 bolesnika (17 %) prekinuto je davanje doze, a u tri bolesnika (5 %) doza je smanjena. U 10 bolesnika (10/63, 16 %) poduzeta aktivnost bila je povezana s poremećajima probavnog sustava, koji predstavljaju poznatu i čestu nuspojavu lonafarniba.

Retrospektivna trogodišnja analiza preživljenja temeljila se na podacima o smrtnosti 62 bolesnika s HGPS-om (27 prethodno neliječenih bolesnika u ispitivanju ProLon1 i 35 prethodno neliječenih bolesnika koji nisu prethodno liječeni u ispitivanju ProLon2) koji su primali lonafarnib u monoterapiji te na podacima o podudarnim, neliječenim bolesnicima u zasebnoj skupini s prirodnim tijekom bolesti.

Tijekom prve tri godine praćenja srednja vrijednost životnog vijeka bolesnika s HGPS-om, liječenih lonafarnibom u prosjeku se povećala za 0,44 do 0,47 godina (bez prilagodbe za dob odnosno uz prilagodbu za dob na početku liječenja). Međutim, zbog nesigurnosti raspoloživih podataka to povećanje može iznositi tek 2,4 mjeseca.

U trenutku posljednje kontrole (tj. 1. kolovoza 2021.) srednja vrijednost životnog vijek bolesnika s HGPS-om, liječenih lonafarnibom u prosjeku se povećala za 4,3 godine. S obzirom na ograničene informacije u skupovima podataka, to povećanje možda iznosi samo 2,6 godina. Rezultate posljednje kontrole treba tumačiti s određenim oprezom jer su bolesnici podvrgnuti dodatnim (potencijalno korisnim) terapijama.

Sažetak analize preživljenja prikazan je u tablici 4.

Tablica 4.: Sažetak analize preživljenja za bolesnike koji boluju od Hutchinson-Gilfordova progerijskog sindroma (liječenje lonafarnibom u usporedbi s vanjskom skupinom u kojoj se ispitivao prirodan tijek bolesti)

	Razlika u RMST-u* tijekom godina (95 %-CI)	Omjer hazarda* (95 %-CI)
Kontrola nakon tri godine	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
posljednja kontrola (1. kolovoza 2021.)	4,338 (2,551; 6,126) P1+P2	0,28 (0,154; 0,521) P1+P2
kontrola nakon dvije godine	0,237 (0,074; 0,401) P1+P2	0,29 (0,097; 0,838) P1+P2
kontrola nakon godinu dana	0,094 (0,034; 0,154) P1+P2	0,20 (0,054; 0,732) P1+P2

CI = interval pouzdanosti; P1 = ProLon1; P2 = ProLon2; RMST = ograničena srednja vrijednost vremena preživljenja

U ispitivanju ProLon1 sudjelovalo je 27 bolesnika, a u ispitivanju ProLon2 sudjelovalo je 35 bolesnika.

* Procjene se temelje na podudaranju kako slijedi: za svakog bolesnika koji je primao lonafarnib odabran je nasumičan, podudaran, neliječeni bolesnik istog spola i s istog kontinenta. Bolesnici koji su uzimali lonafarnib sekvencijalno su uparivani počevši od najstarijih bolesnika koji su uzimali lonafarnib prema najmlađim. Dob na početku liječenja neliječenog bolesnika unutar podudarnog para postavljena je na dob bolesnika koji je liječen lonafarnibom. Ako se neliječeni bolesnik duže pratio od bolesnika liječenog lonafarnibom s kojim je bio uparen, to je praćenje bilo cenzurirano na temelju trajanja praćenja bolesnika liječenog lonafarnibom. U regresijskoj analizi za RMST i analizi pomoću Coxove regresije proporcionalnih hazarda za omjer hazarda kao čimbenici stratifikacije uzeti su spol i kontinent, dok je dob na početku liječenja uzeta kao kovarijanta.

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost nije procijenjena. Lonafarnib se apsorbira peroralno. Medijan vremena do maksimalne vršne koncentracije (t_{max}) iznosio je 2 do 4 sata. Nakon primjene više doza lonafarniba (100 mg dvaput dnevno tijekom pet dana) u zdravih dobrovoljaca, srednja vrijednost maksimalne vršne koncentracije iznosila je 964 ng/ml zabilježeno pri medijanu vremena od 4 sata (raspon od 2 sata do 5 sati).

U zdravih dobrovoljaca izloženost nakon jedne peroralne doze od 75 mg lonafarniba progutane kao cjelovita kapsula uspoređena je s izlaganjem nakon jedne peroralne doze od 75 mg samo sadržaja kapsule lonafarniba pomiješanog sa sokom od naranče (za upute o miješanju sadržaja kapsule sa sokom od naranče vidjeti dio 6.6). Kada se sadržaj kapsule pomiješao sa sokom od naranče, C_{max} lonafarniba smanjen je za 9 %, a AUC je smanjen za 8 % u usporedbi sa slučajevima kada je uzeta cjelovita kapsula.

U zdravih dobrovoljaca nakon jedne peroralne doze od 100 mg lonafarniba hrana je smanjila apsorpciju lonafarniba, a relativna peroralna bioraspoloživost u uvjetima nakon jela u usporedbi s uvjetima natašte iznosila je 48 % na temelju vrijednosti C_{max} , odnosno 77 % na temelju AUC-a. Kod višekratne primjene lonafarniba uzimanje uz obrok u zdravih odraslih ispitanika nije imalo značajanog učinka na bioraspoloživost i dovelo je do manje varijabilnosti među ispitanicima (~ 16 %).

U zdravih dobrovoljaca omjer akumulacije procjenjuje se na 4,46 za AUC_{TAU}/AUC_{0-12} i 3,36 za C_{max} .

Intraindividualna varijabilnost iznosi 20,79 % za C_{max} i 21,13 % za AUC_{TAU} , dok interindividualna varijabilnost iznosi 36,92 % za C_{max} i 50,75 % za AUC_{TAU} .

Distribucija

In vitro vezanje lonafarniba na proteine plazme iznosilo je ≥ 99 % u rasponu koncentracije od 0,5 do 40,0 mikrograma/ml. Omjer krvi i plazme iznosio je od 0,992 do 1,56.

Lonafarnib pokazuje vremenski ovisnu farmakokinetiku. Usporedba ispitivanja lonafarniba na zdravim odraslim dobrovoljcima koji su primali od jednokratne doze od 75 mg do doze od 75 mg lonafarniba dvaput dnevno tijekom pet dana pokazuje da je prividni volumen distribucije lonafarniba smanjen za 60 % (242 l odnosno 97,4 l) nakon uzimanja više doza lonafarniba tijekom pet dana.

Biotransformacija

Lonafarnib se ekstenzivno metabolizira putem jetre. Lonafarnib je uzrokovao 50 % do 57 % profilirane radioaktivnosti u plazmi. Ukupni oporavak u plazmi za dva relevantna metabolita: HM17 (15,1 %) i HM21 (13,9 %); prema tome, oporavljeno je ukupno 79 % do 86 % radioaktivnosti u plazmi. Opći metabolički procesi uključivali su oksidaciju, dehidrogenaciju i kombinacije tih dvaju procesa. Većina metabolita bila je rezultat strukturnih promjena u zoni piperidinskog prstena lonafarniba.

HM21 je farmakološki aktivan metabolit. Nakon peroralne primjene doze od 100 mg lonafarniba dvaput dnevno tijekom pet dana, HM21 ima vršnu koncentraciju u plazmi od 94,8 ng/ml koja se javlja nakon otprilike četiri sata (raspon: od 3 do 6 sati), pri čemu AUC_{TAU} iznosi 864 ng·h/ml. Nakon peroralne primjene doze od 75 mg lonafarniba dvaput dnevno tijekom pet dana, HM21 ima vršnu

koncentraciju u plazmi od 82,1 ng/ml nakon približno 3 sata (raspon: od 3 do 5 sati), pri čemu AUC_{TAU} iznosi 767 ng·h/ml.

In vitro ispitivanja metabolizma upućuju na to da su CYP3A4 i CYP3A5 uglavnom odgovorni za oksidativni metabolizam lonafarniba i da je lonafarnib *in vivo* osjetljiv supstrat enzima CYP3A4.

Karakteriziran je/identificiran 21 metabolit u mokraći i stolici. Nijedan pojedinačni nekarakterizirani metabolit nije činio više od 5 % doze.

Prijenosnici

Na temelju *in vitro* podataka, lonafarnib je najvjerojatnije supstrat P-glikoproteina, a ne supstrat proteina BCRP, OCT1, OATP1B1 i OATP1B3.

Eliminacija

Ispitivanje apsorpcije, metabolizma i izlučivanja ^{14}C provedeno na zdravim dobrovoljcima nakon primjene lonafarniba u jednoj dozi pokazalo je da se radioaktivnost prouzročena lijekom primarno izlučuje putem stolice. Srednja vrijednost kumulativnog izlučivanja radioaktivnosti iznosila je 61 % u stolici i manje od 1 % u mokraći do 24 sata nakon primjene doze (ukupni oporavak iznosio je ~62 % u ispitivanju masene bilance).

Lonafarnib pokazuje vremenski ovisnu farmakokinetiku. Usporedba ispitivanja lonafarniba na zdravim odraslim dobrovoljcima koji su primali od jednokratne doze od 75 mg do doze od 75 mg lonafarniba dvaput dnevno tijekom pet dana pokazuje da je klirens lonafarniba smanjen za 75 % (48,2 l/h odnosno 12,1 l/h), dok je $t_{1/2}$ povećan za 60 % (3,5 h u odnosu na 5,6 h) nakon uzimanja više doza lonafarniba tijekom pet dana.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Lonafarnib nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Istodobna peroralna primjena lonafarniba u jednoj dozi od 50 mg (u kombinaciji s peroralnom primjenom ritonavira u jednoj dozi od 100 mg) u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre pokazala je sličnu izloženost lonafarnibu u odnosu na odgovarajuću normalnu kontrolnu skupinu (normalna funkcija jetre). Ti rezultati ukazuju na to da nisu potrebne prilagodbe doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2). Lonafarnib je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3) zbog predviđenog sigurnosnog pitanja dekompenzacije zbog rizika od proljeva (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Lonafarnib (i najvjerojatnije HM21) opsežno se metabolizira u jetri. Stoga će smanjena funkcija jetre najvjerojatnije dovesti do povećanja izloženosti lonafarnibu (učinak na HM21 nije poznat) (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Lonafarnib nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4). Lonafarnib i HM21 izlučuju se putem mokraće samo u ograničenoj mjeri. Stoga se ne očekuje da će oštećenje funkcije bubrega utjecati na izloženost lonafarnibu i HM21.

Spol

Farmakokinetički podatci zabilježeni u zdravim dobrovoljaca nakon peroralne primjene lonafarniba u jednoj dozi od 100 mg upućuju na to da su izloženosti lonafarnibu (AUC_{0-inf}) veće u ispitanica (44 % veće) u usporedbi s muškim ispitanicima. Spol je imao manji učinak (26 %) na C_{max} u usporedbi s AUC_{0-inf} .

Dob

Farmakokinetički podatci zabilježeni u zdravim dobrovoljaca nakon peroralne primjene lonafarniba u jednoj dozi od 100 mg upućuju na to da su izloženosti lonafarnibu (AUC_{0-inf}) veće u starijih ispitanika

(59 % veće u osoba u dobi od 65 godina ili starijih) u usporedbi s mlađim ispitanicima u dobi od 18 do 45 godina. Dob je imala manji učinak (27 %) na C_{\max} u usporedbi s $AUC_{0-\text{inf}}$.

5.3 Neklinički podatci o sigurnosti primjene

Lonafarnib nije imao učinke na QT ili QTc interval kod zamoraca, dok u majmuna nisu uočene promjene u elektrokardiogramu (EKG). Lonafarnib je imao skromne i izolirane učinke na QT interval EKG-a u štakora pri procijenjenim izloženostima sličnima onima zabilježenima kod ljudi.

Izloženost razini bez opaženog štetnog učinka (NOAEL) nije se mogla utvrditi u ispitivanjima provedenima na majmunima koja su trajala do godinu dana. U ispitivanjima toksičnosti u štakora i majmuna provedenima nakon tri mjeseca, odnosno godinu dana, primijećena je sistemska toksičnost nakon ponavljane peroralne primjene lonafarniba u dozama od ≥ 30 i ≥ 10 mg/kg/dan, što odgovara izloženostima koje su niže od onih opaženih u bolesnika. Zaključci u pogledu toksičnosti uključivali su supresiju koštane srži, toksični učinak na testise i limfoidnu toksičnost kod štakora i majmuna, promjene bubrega kod štakora (vakuolizacija, mineralizacija i nekroza unutarne bubrežne medule) te proljev i elektrotinografske promjene kod majmuna. U tromjesečnom ispitivanju toksičnosti provedenom na majmunima, u malom broju majmuna koji su primali dozu od 60 mg/kg/dan, što odgovara izloženostima sličnima onima zabilježenima kod ljudi (pri dozi od 150 mg/m² dvaput dnevno), opažen je akutni morbiditet zbog krvarenja u više organa. U ispitivanjima toksičnosti na majmunima očni nalazi nekroze pojedinačnih stanica retinalnih fotoreceptora opaženi su pri dozi od ≥ 40 mg/kg/dan. U tromjesečnom naknadnom ispitivanju primijećene su promjene u elektrotinografiji pri dozi od ≥ 15 mg/kg/dan, uključujući značajne promjene u skotopičkim amplitudama pri dozi od 60 mg/kg/dan, što upućuje na perturbaciju štapićastih stanica i oštećenje noćnog vida. Smatralo se da razina doze bez opaženog štetnog učinka (NOAEL) za očnu toksičnost za lonafarnib iznosi 20 mg/kg/dan, što odgovara izloženostima sličnim onima zabilježenima kod ljudi (pri dozi od 150 mg/m² dvaput dnevno).

Lonafarnib je uzrokovao povećanje gubitka prije i nakon implantacije i smanjenje broja živih fetusa u ženki štakora pri dozama ≥ 30 mg/kg/dan. Na toj su razini doze također uočene smanjena tjelesna težina majke i niža tjelesna težina fetusa. Razina doze bez opaženog štetnog učinka za toksičnost za majku i legla F1 procijenjena je na 10 mg/kg/dan, pri čemu je procijenjena razina izloženosti niža od one uočene kod ljudi pri 150 mg/m² dvaput dnevno.

Toksičnost za reproduktivne organe uočena je u mužjaka štakora i majmuna, uključujući manju masu testisa i pasjemenika, aspermiju, izmijenjenu spermatogenezu i ostatke spermatogonija u mužjaka štakora pri dozi od ≥ 90 mg/kg/dan i manju masu testisa u mužjaka majmuna pri najnižoj ispitivanoj dozi od 10 mg/kg/dan. NOAEL ili najniža ispitivana doza s obzirom na te učinke odgovara razinama izloženosti nižima nego što su razine uočene u ljudi pri dozi od 150 mg/m² dvaput dnevno.

Lonafarnib je pokazao teratogeni potencijal pri klinički relevantnim razinama izloženosti u kunića uz odsutnost toksičnosti za majku, uz povećanu incidenciju malformacija i varijacija u razvoju kostiju fetusa uočenu pri najnižoj ispitivanoj dozi od 10 mg/kg/dan, što odgovara razini izloženosti nižoj od razine uočene u ljudi pri dozi od 150 mg/m² dvaput dnevno. Toksičnost za majku opažena je pri ≥ 40 mg/kg/dan, a toksičnost za majku i embriofetalna toksičnost, uključujući pobačaj, promijenjenu boju mokraće, gubitak tjelesne težine, povećanu stopu gubitka nakon implantacije i smanjenu tjelesnu težinu fetusa, opaženi su pri dozi od 120 mg/kg/dan, što odgovara izloženostima koje su veće od onih uočenih u ljudi (~2, odnosno 25 puta veća od izloženosti ljudi pri dozi od 150 mg/m² dvaput dnevno). U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora nisu opaženi štetni učinci lonafarniba na generacije F1 i F2. Lonafarnib se izlučuje u mlijeko nakon peroralne primjene u štakora tijekom laktacije, pri čemu srednja vrijednost omjera koncentracije mlijeka i plazme iznosi 1,5 nakon 12 sati.

Općenito, lonafarnib ne predstavlja razlog za zabrinutost u pogledu genotoksičnosti na temelju rezultata *in vitro* testova, uključujući testove bakterijske reverzne mutacije i test kromosomskih aberacija na temelju ljudskih limfocita iz periferne krvi. U *in vivo* mikronukleusnom testu kosti u miševa lonafarnib nije bio genotoksičan u dozama do 50 odnosno 60 mg/kg/dan (intraperitonealna injekcija) u mužjaka i ženki miševa. Međutim, te su razine doze niže od klinički relevantne doze.

Kancerogeni potencijal lonafarniba nije ispitivan.

6. FARMACEUTSKI PODATCI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

povidon
poloksamer
umrežena karmelozanatrij
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

želatina (E 171)
titanijev dioksid
žuti željezov oksid (E 172)
crveni željezov oksid (E 172) (samo kapsule od 75 mg)
suncokretov lecitin (E 322)

Crna boja

šelak
crni željezov oksid (E 172)
propilenglikol
otopina amonijaka
kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju. Držati bočicu čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage. Lijek nije potrebno čuvati na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od HDPE-a, koja sadrži sredstvo za sušenje u spremniku i kapsule, zatvorena zaštitnim pokrovom i polipropilenskim poklopcem. Pakiranje od 30 tvrdih kapsula.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Bolesnici koji ne mogu progutati cijele kapsule

Ako se kapsule ne mogu progutati cijele, mogu se otvoriti kako bi se sadržaj kapsule pomiješao sa sokom od naranče.

1. korak: S pomoću čiste čaše s mjernim oznakama izmjerite 5 ml ili 10 ml soka od naranče. Možete upotrijebiti 5 ml ili 10 ml soka od naranče.

2. korak: U čistu čašu ulijte sok od naranče izmjeren u **1. koraku**.

3. korak: Držite kapsulu iznad čaše koja sadrži sok od naranče. Primite kapsulu između palca i kažiprsta s obje strane. Lagano zakrenite i razdvojite kapsulu.

4. korak: Sadržaj kapsule uspite izravno u čašu koja sadrži sok od naranče.

5. korak: Dobro izmiješajte sadržaj kapsule i sok od naranče s pomoću čiste žlice. Ako trebate uzeti samo jednu kapsulu, prijedite na **7. korak**. Ako trebate uzeti dvije kapsule, prijedite na **6. korak**.

6. korak: Ako uzimate dvije kapsule, ponovite 1. do 5. korak za drugu kapsulu. Nakon završetka postupka idite na **7., 8. i 9. korak**.

7. korak: Uzmite cijelu mješavinu uz obrok u roku od otprilike 10 minuta od pripreme mješavine. Svaka se doza mora pomiješati i konzumirati u roku od 10 minuta. Mješavinu treba pripremiti samo u vrijeme kada se treba konzumirati.

8. korak: Isperite čašu s mjernim oznakama koju ste upotrijebili za mjerenje soka od naranče i napunite je s 5 ml vode za svaku kapsulu pomiješanu sa sokom od naranče.

9. korak: Uljite vodu izmjerenu u **8. koraku** u čašu za miješanje lijeka Zokinvy i soka od naranče. Lagano kružno promućkajte vodu u čaši. Popijte vodu.

Bolesnici s tjelesnom površinom između 0,30 m² i 0,38 m², bolesnici koji uzimaju lijek Zokinvy i slab inhibitor CYP3A i kod kojih se javljaju postojeće toksičnosti ili bolesnici s disfunkcionalnim polimorfizmom CYP3A4 zbog kojeg je potrebna smanjena dnevna doza manja od ili jednaka 50 mg

Bolesnicima s tjelesnom površinom od 0,30 m² do 0,38 m² potrebna je dnevna doza od 75 mg (37,5 mg dvaput dnevno). U nekih bolesnika koji lijek Zokinvy uzimaju istodobno s slabim inhibitorom CYP3A i kod kojih se javljaju postojeće nuspojave ili u bolesnika s disfunkcionalnim polimorfizmom CYP3A4 može biti potrebna dnevna doza od 50 mg (25 mg dvaput dnevno). U tim slučajevima kapsulu lijeka Zokinvy od 75 mg ili 50 mg trebat će pomiješati s 10 ml soka od naranče kako bi se postigla odgovarajuća doza. Uzima se samo polovica mješavine od 10 ml, čime se dobiva doza od 25 mg ili 37,5 mg.

1. korak: Uzmite čistu čašu s mjernim oznakama i napunite je s 10 ml soka od naranče.

2. korak: Uljite sok od naranče izmjeren u **1. koraku** u čistu čašu u kojoj ćete ga pomiješati s lijekom.

3. korak: Ovisno o uputama liječnika, držite kapsulu lijeka Zokinvy od 75 mg ili 50 mg iznad čaše koja sadrži sok od naranče. Primite kapsulu između palca i kažiprsta s obje strane. Lagano zakrenite i razdvojite kapsulu.

4. korak: Sadržaj kapsule uspite izravno u čašu koja sadrži sok od naranče.

5. korak: Dobro izmiješajte sadržaj kapsule i sok od naranče s pomoću čiste žlice.

6. korak: Uljite 5 ml dobivene mješavine (soka od naranče i sadržaja kapsule) iz čaše za miješanje u čistu čašu s mjernim oznakama.

7. korak: Uzmite mješavinu od 5 ml uz obrok u roku od otprilike 10 minuta od pripreme mješavine. Svaka se doza mora pomiješati i konzumirati u roku od 10 minuta. Mješavinu treba pripremiti samo u vrijeme kada se treba konzumirati.

8. korak: Čašu s mjernim oznakama koju ste upotrijebili za uzimanje mješavine napunite sada s 5 ml vode.

9. korak: Lagano kružno promućkajte vodu u čaši s mjernim oznakama. Popijte vodu.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa tvrtke odgovorne za puštanje lijeka u promet

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunner Straße 63/18-19
A-1230 Beč
Austrija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje	

<p>lijeka u promet (PASS): kako bi se dodatno odredila sigurnost, učinkovitost i kvaliteta života povezana sa zdravljem za lijek Zokinvy u bolesnika s Hutchinson-Gilfordovim progerijskim sindromom i progeroidnim laminopatijama s izostankom procesa dorade proteina, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dostaviti rezultate prospektivnog opservacijskog ispitivanja bolesnika na temelju podataka iz registra.</p>	<p>Godišnja izvješća o ispitivanju dostavljat će se uz godišnju ponovnu procjenu</p>
--	--

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (ZOKINVY 50 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Zokinvy 50 mg tvrde kapsule
lonafarnib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 50 mg lonafarniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju. Držati bočicu čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage. Lijek nije potrebno čuvati na određenoj temperaturi.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1660/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU

Zokinvy 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI (ZOKINVY 50 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Zokinvy 50 mg tvrde kapsule
lonafarnib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 50 mg lonafarniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju. Držati bočicu čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage. Lijek nije potrebno čuvati na određenoj temperaturi.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1660/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (ZOKINVY 75 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Zokinvy 75 mg tvrde kapsule
lonafarnib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 75 mg lonafarniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju. Držati bočicu čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage. Lijek nije potrebno čuvati na određenoj temperaturi.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1660/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU

Zokinvy 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODTACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI (75 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Zokinvy 75 mg tvrde kapsule
lonafarnib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 75 mg lonafarniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju. Držati bočicu čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage. Lijek nije potrebno čuvati na određenoj temperaturi.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1660/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Zokinvy 50 mg tvrde kapsule

Zokinvy 75 mg tvrde kapsule

lonafarnib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Zokinvy i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zokinvy
3. Kako uzimati Zokinvy
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zokinvy
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zokinvy i za što se koristi

Što je Zokinvy

Zokinvy sadrži djelatnu tvar lonafarnib.

Za što se Zokinvy koristi

Ovaj se lijek koristi za liječenje bolesnika u dobi od 12 mjeseci i starijih sa sljedećim rijetkim poremećajima:

- Hutchinson-Gilfordovim progerijskim sindromom
- progeroidnom laminopatijom s izostankom procesa dorade proteina

Te su bolesti uzrokovane promjenama gena potrebnih za proizvodnju određenih proteina. Normalne verzije tih proteina pomažu održati stanice snažnima i stabilnima. Međutim, izmijenjeni geni uzrokuju nagomilavanje štetnih oblika proteina koji se nazivaju progerin ili proteini slični progerinu. Ti štetni proteini dovode do oštećenja stanica koje je slično učincima starenja.

Kako Zokinvy djeluje

Zokinvy djeluje tako što pomaže smanjiti nakupljanja štetnih progerina ili proteina sličnih progerinu.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zokinvy

Nemojte uzimati Zokinvy

- ako ste alergični na lonafarnib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

- s lijekovima koji su poznati kao snažni inhibitori CYP3A (ti lijekovi mogu smanjiti razgradnju lijeka Zokinvy u tijelu, što dovodi do više nuspojava, vidjeti dio Drugi lijekovi i Zokinvy, u nastavku).
- s lijekom midazolam
- s lijekovima atorvastatin, lovastatin, simvastatin
- ako imate teško oštećenje funkcije jetre

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Zokinvy.

Odmah obavijestite svojeg liječnika u sljedećim slučajevima:

- ako ste stariji od 10 godina. Rezultati liječenja mogu se razlikovati ovisno o dobi u kojoj počnete uzimati lijek Zokinvy.
- ako stalno povraćate ili imate proljev i dugotrajni gubitak apetita ili težine (vidjeti dio 4.).
- ako počnete uzimati lijek protiv proljeva loperamid. S obzirom na interakciju lijeka Zokinvy i loperamida važno je da Vaš liječnik pruži smjernice za doziranje i da prati Vaše uzimanje ovog lijeka.
- ako ćete biti podvrgnuti kirurškom zahvatu. Ne smijete uzimati midazolam, lijek koji se obično primjenjuje tijekom kirurškog zahvata, u kombinaciji s lijekom Zokinvy. Vaš liječnik može vam dati upute za tu situaciju.
- ako imate povišene razine jetrenih enzima utvrđene krvnim pretragama. Vaš liječnik treba pratiti funkciju Vaše jetre dok uzimate ovaj lijek.
- ako razvijete bilo kakve simptome problema s bubrezima. Vaš liječnik treba pratiti funkciju Vaših bubrega za vrijeme uzimanja ovog lijeka.
- ako se pojave nove vizualne promjene. Vaš liječnik treba pratiti Vaš vid i zdravlje Vaših očiju za vrijeme uzimanja ovog lijeka.
- ako uzimate lijek koji je umjeren ili snažan induktor enzima CYP3A. Te je vrste lijekova potrebno izbjegavati (pogledajte dio Drugi lijekovi i Zokinvy u nastavku).
- ako uzimate lijek koji je umjereni inhibitor CYP3A. Te je vrste lijekova potrebno izbjegavati (pogledajte dio Drugi lijekovi i Zokinvy u nastavku).
- ako imate poznati disfunkcionalan polimorfizam u CYP3A4.
- ako imate progeroidni sindrom uzrokovan mutacijom u genu koji nije *LMNA* ili *ZMPSTE24* te koji uzrokuje nakupljanje štetnih proteina koje se nazivaju progerin ili proteini slični progerinu. Ne očekuje se da će lijek Zokinvy biti učinkovit za te vrste progeroidnih sindroma. Primjeri progeroidnih sindroma za koje se ne očekuje da će lijek Zokinvy donijeti koristi uključuju Wernerov sindrom, Bloomov sindrom, Rothmund-Thomsonov sindrom, Cockayneov sindrom, bolest xeroderma pigmentosum, trihotiodistrofiju i ataksiju-teleangiektaziju.

Djeca

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 12 mjeseci jer nisu provedena ispitivanja za tu dobnu skupinu.

Drugi lijekovi i Zokinvy

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Neki lijekovi mogu biti u interakciji s lijekom Zokinvy kada se uzimaju zajedno. Lijekovi navedeni u nastavku ne smiju se kombinirati s lijekom Zokinvy:

- lijekovi koji su snažni inhibitori CYP3A (mogu smanjiti razgradnju lijeka Zokinvy u tijelu, što dovodi do više nuspojava; pitajte svojeg ljekarnika ili liječnika je li neki od Vaših drugih lijekova takav lijek)
- lijekovi koji su slabi ili umjereni inhibitori CYP3A (mogu smanjiti razgradnju lijeka Zokinvy u tijelu, što dovodi do više nuspojava; pitajte svog ljekarnika ili liječnika je li neki od Vaših drugih lijekova takav lijek). Vaš liječnik može privremeno smanjiti Vašu dozu lijeka Zokinvy dok uzimate slab ili umjeren inhibitor CYP3A
- midazolam (primjenjuje se za liječenje napadaja i kod kirurških zahvata – ako planirate kirurški zahvat, obavijestite svojeg liječnika da uzimate lijek Zokinvy)
- atorvastatin, lovastatin ili simvastatin (koriste se za snižavanje vrijednosti kolesterola u krvi)

- lijekovi koji su snažni, umjereni ili slabi induktori CYP3A (mogu povećati razgradnju lijeka Zokinvy u tijelu, zbog čega je lijek manje učinkovit; pitajte svojeg ljekarnika ili liječnika je li neki od Vaših drugih lijekova takav lijek)
- loperamid (koristi se za liječenje proljeva). Doza loperamida ne smije premašiti 1 mg dnevno. Djeca mlađa od 2 godine ne smiju uzimati loperamid
- metformin (koristi se za liječenje dijabetesa tipa 2)
- lijekovi koji su supstrati enzima CYP2C19 (pitajte svog ljekarnika ili liječnika je li neki od Vaših drugih lijekova takav lijek). Ako morate uzeti supstrat enzima CYP2C19, Vaš će liječnik možda morati prilagoditi Vašu dozu supstrata CYP2C19 i pomnije pratiti Vaše nuspojave
- gospina trava ili proizvodi koji sadrže gospinu travu (biljni lijek za liječenje blage depresije)
- lijekovi koji su supstrati P-glikoproteina (pitajte svojeg ljekarnika ili liječnika je li neki od Vaših drugih lijekova takav lijek). Ako morate uzimati supstrat P-glikoproteina, Vaš će liječnik možda morati prilagoditi Vašu dozu supstrata P-glikoproteina i pomnije pratiti vaše nuspojave.
- lijekovi koji su supstrati OCT1 (pitajte svojeg ljekarnika ili liječnika je li neki od Vaših drugih lijekova takav lijek)
- oralni kontraceptivi.

Zokinvy s hranom i pićem

Nemojte uzimati Zokinvy s hranom ili pićima koja sadrže grejp, brusnice, nar ili gorke odnosno kisele naranče, poznate kao seviljske naranče (kao što je marmelada od naranče). Hrana ili pića koja sadrže to voće mogu pogoršati nuspojave lijeka Zokinvy.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek

Lijek Zokinvy nije ispitan u trudnica.

Zokinvy se ne preporučuje tijekom trudnoće.

Žene reproduktivne dobi moraju upotrebljavati učinkovitu kontracepciju tijekom uzimanja lijeka Zokinvy i još najmanje tjedan dana nakon uzimanja zadnje doze lijeka. Muškarci s partnericama reproduktivne dobi moraju upotrebljavati učinkovitu kontracepciju tijekom uzimanja lijeka Zokinvy i još najmanje tri mjeseca nakon posljednje doze lijeka. Ako se za kontracepciju upotrebljavaju sistemski steroidi, dodajte i mehaničku metodu kontracepcije.

Nije poznato izlučuje li se Zokinvy u majčino mlijeko i može li utjecati na dojenče. Ako želite dojiti, prvo razgovarajte sa svojim liječnikom o koristima i mogućim rizicima povezanim s dojenjem ili s prekidom liječenja lijekom Zokinvy.

Još nije poznato utječe li ovaj lijek na plodnost u muškaraca ili žena.

Upravljanje vozilima i strojevima

Zokinvy malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene lijeka Zokinvy može doći do umora.

Zokinvy sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, odnosno zanemarivu količinu natrija.

3. Kako uzimati Zokinvy

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

- Zokinvy se uzima kao jedna ili dvije kapsule dvaput na dan, u razmaku od otprilike 12 sati (ujutro i navečer) uz obrok. Doza lijeka Zokinvy temelji se na Vašoj visini i tjelesnoj težini.
- Liječnik će odrediti odgovarajući početnu dozu lijeka Zokinvy za Vas. To može značiti da ćete uzimati kapsule različitih jačina kako biste primili odgovarajuću dozu. Nakon četiri mjeseca liječenja lijekom Zokinvy Vaš liječnik može povećati Vašu dozu.
- Morate znati koliko kapsula trebate uzimati pri svakoj dozi kao i jačinu svake kapsule koja Vam je potrebna. Zatražite od svojeg liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre da zapišu te informacije (uključujući boju kapsule(a) koja(e) se uzima(ju)za svaku dozu).
- Uzimajte kapsule uz obrok i pritom popijte dovoljno vode kako biste ih progutali. Uzimanje lijeka Zokinvy uz obrok može pomoći u smanjenju nuspojava.

Ako ne možete progutati cijelu kapsulu lijeka Zokinvy

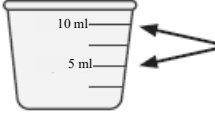
- Ako ne možete progutati cijelu kapsulu lijeka Zokinvy, slijedite upute navedene u nastavku za miješanje sadržaja kapsule sa sokom od naranče.

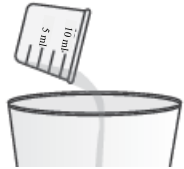




Što vam je potrebno za miješanje lijeka Zokinvy sa sokom od naranče

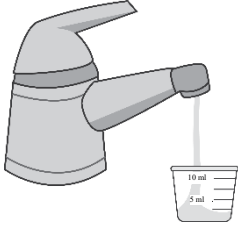

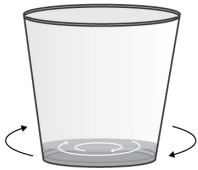
- Za svako uzimanje lijeka potrebno je smiješati svježu dozu lijeka Zokinvy.
- Odvojite odgovarajući broj kapsula lijeka Zokinvy za svoju dozu. Stavite kapsulu ili kapsule na čistu ravnu površinu.
- Upotrebljavajte samo sok od naranče. Nemojte upotrebljavati druga pića za miješanje lijeka Zokinvy.
- Čista čaša s mjernim oznakama za 5 ml i 10 ml.
- Čista čaša u kojoj ćete pomiješati svaku kapsulu lijeka Zokinvy.
- Čista žlica za miješanje mješavine.



Kako pomiješati Zokinvy sa sokom od naranče

<p>1. korak:</p> <ul style="list-style-type: none">• S pomoću čiste čaše s mjernim oznakama izmjerite 5 ml ili 10 ml soka od naranče.• Možete upotrijebiti 5 ml ili 10 ml soka od naranče.	 <p>Napunite s 5 ml ili 10 ml</p>
--	--

<p>2. korak:</p> <p>U čistu čašu ulijte sok od naranče izmjeren u 1. koraku.</p>	
<p>3. korak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Držite kapsulu lijeka Zokinvy iznad čaše koja sadrži sok od naranče. • Primite kapsulu između palca i kažiprsta s obje strane. • Lagano zakrenite i razdvojite kapsulu. 	
<p>4. korak:</p> <p>Uspite sav sadržaj kapsule u čašu koja sadrži sok od naranče.</p>	
<p>5. korak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dobro izmiješajte sadržaj kapsule i sok od naranče s pomoću čiste žlice. • Ako je potrebno uzeti samo jednu kapsulu, prijedite na 7. korak. • Ako je potrebno uzeti dvije kapsule, prijedite na 6. korak. 	
<p>6. korak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ako uzimate dvije kapsule, ponovite korake od 1. do 5. za drugu kapsulu. • Nakon što smiješate i drugu kapsulu mješavine obje kapsule mogu se kombinirati u jednoj čaši ili ostaviti u dvjema čašama za posluživanje. • Nakon što završite, prijedite na 7., 8. i 9. korak. 	
<p>7. korak:</p> <p>Uzmite čitavu mješavinu lijeka Zokinvy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uz obrok • u roku od otprilike 10 minuta nakon pripreme mješavine. <p>Svaka se doza mora smiješati i konzumirati u roku od 10 minuta. Mješavinu treba pripremiti samo u vrijeme kada se treba konzumirati.</p>	<p>UZMITE U ROKU OD 10 minuta</p> 

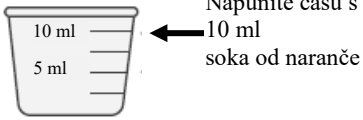
<p>8. korak:</p> <p>Isperite čašu s mjernim oznakama koju ste upotrijebili za mjerenje soka od naranče i napunite je s 5 ml vode za svaku kapsulu pomiješanu sa sokom od naranče.</p>	
<p>9. korak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ulijte vodu izmjerenu u 8. koraku u čašu korištenu za miješanje lijeka Zokinvy i soka od naranče (a). • Lagano kružno promućkajte vodu u čaši (b). Popijte vodu. 	<div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"> <div style="margin-bottom: 20px;"> <p>(a)</p>  </div> <div> <p>(b)</p>  </div> </div>

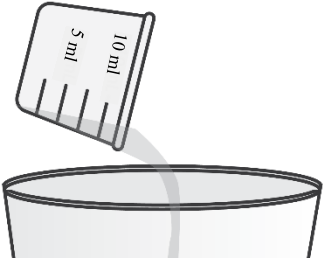
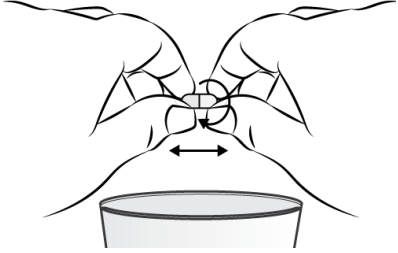


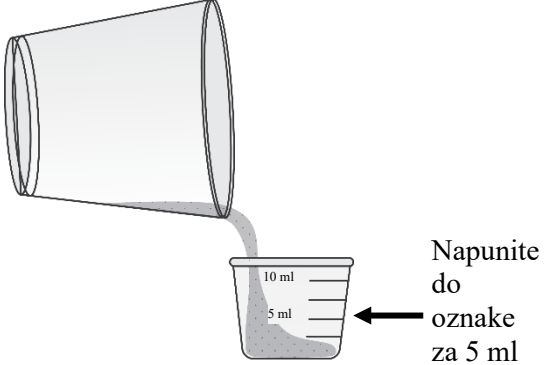
Bolesnici koji započinju terapiju lijekom Zokinvy čija površina tijela iznosi između 0,30 m² i 0,38 m², bolesnici koji uzimaju slab inhibitor CYP3A istodobno s lijekom Zokinvy i kod kojih se javljaju postojeće nuspojave te bolesnici s disfunkcionalnim polimorfizmom CYP3A4 koji zahtijevaju smanjenu dnevnu dozu manju od ili jednaku 50 mg


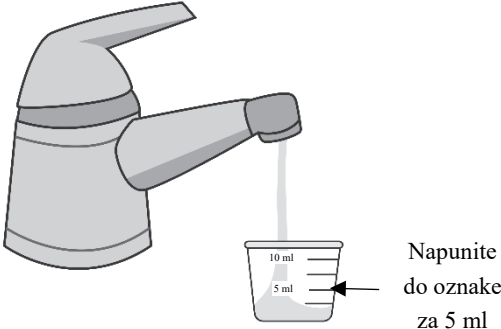
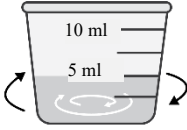
Prije nego što počnete miješati Zokinvy sa sokom od naranče, pročitajte dio Što vam je potrebno za miješanje lijeka Zokinvy sa sokom od naranče.

Za bolesnike čija površina tijela iznosi između 0,30 m² i 0,38 m² dnevna početna doza lijeka Zokinvy iznosi 75 mg (37,5 mg dvaput dnevno uz obrok). Svaka se doza priprema svježa s pomoću kapsule od 75 mg i miješa se s 10 ml soka od naranče. Konzumira se pola mješavine od 10 ml.

Za bolesnike koji uzimaju Zokinvy i slab inhibitor CYP3A kod kojih se javljaju postojeće nuspojave ili za bolesnike s disfunkcionalnim polimorfizmom CYP3A4 liječnik može smanjiti dnevnu dozu lijeka Zokinvy za 50 %. Svaka doza treba biti svježe pripremljena. Ako je Vaša smanjena dnevna doza 50 mg (25 mg dvaput dnevno), sadržaj kapsule od 50 mg pomiješajte s 10 ml soka od naranče. Konzumira se pola mješavine od 10 ml. U većini slučajeva Vaš će liječnik 14 dana nakon završetka liječenja slabim inhibitorom CYP3A ili nakon prestanka nuspojava povećati dozu na prethodnu razinu. Liječnik će Vam dati posebne upute.

<p>1. korak:</p> <p>Uzmite čistu čašu s mjernim oznakama i napunite je s 10 ml soka od naranče.</p>	
--	---

<p>2. korak:</p> <p>Ulijte sok od naranče izmjeren u 1. koraku u čistu čašu u kojoj ćete ga pomiješati s lijekom.</p>	
<p>3. korak:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ovisno o uputama liječnika, držite kapsulu lijeka Zokinvy od 75 mg ili 50 mg iznad čaše koja sadrži sok od naranče. Primite kapsulu između palca i kažiprsta s obje strane. Lagano zakrenite i razdvojite kapsulu. 	
<p>4. korak:</p> <ul style="list-style-type: none"> Uspite sav sadržaj kapsule u čašu koja sadrži sok od naranče. 	
<p>5. korak:</p> <p>Dobro izmiješajte sadržaj kapsule i sok od naranče s pomoću čiste žlice.</p>	
<p>6. korak:</p> <p>Ulijte 5 ml mješavine soka od naranče i lijeka Zokinvy iz čaše za miješanje u čistu čašu s mjernim oznakama.</p>	

<p>7. korak:</p> <p>Uzmite mješavinu lijeka Zokinvy i soka od naranče od 5 ml iz čaše s mjernim oznakama:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uz obrok • u roku od otprilike 10 minuta od pripreme mješavine. <p>Svaka se doza mora smiješati i konzumirati u roku od 10 minuta. Mješavinu treba pripremiti samo u vrijeme kada se treba konzumirati.</p>	<p>UZMITE U ROKU OD 10 minuta</p> 
<p>8. korak:</p> <p>Ulijte 5 ml vode u čašu s mjernim oznakama koju ste upotrijebili za uzimanje mješavine lijeka Zokinvy i soka od naranče.</p>	
<p>9. korak:</p> <p>Lagano kružno promućkajte vodu u čaši s mjernim oznakama. Popijte vodu.</p>	

Pijte puno vode tijekom uzimanja lijeka Zokinvy

Tijekom uzimanja lijeka Zokinvy važno je piti puno vode i drugih tekućina. To može pomoći u smanjenju problema povezanih s proljevom ili povraćanjem.

Pitajte svojeg liječnika o količini vode ili drugih tekućina koje trebate piti svaki dan.

Vaš liječnik razgovarat će s Vama o tome koje tekućine možete piti kako biste bili sigurni da svaki dan uzimate ispravnu količinu tekućina.

Nemojte jesti hranu ili piti sokove koji sadrže grejp, brusnice, nar ili kisele odnosno gorke naranče, poznate kao seviljske naranče.

Ako uzmete više lijeka Zokinvy nego što ste trebali

Ako uzmete više kapsula nego što ste trebali, prestanite uzimati lijek i obratite se svojem liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Zokinvy

Ako ste zaboravili uzeti dozu, a do sljedeće predviđene doze preostalo je 8 ili više sati, uzmite propuštenu dozu što je prije moguće uz malo hrane. Ako je prije sljedeće predviđene doze ostalo manje od 8 sati, preskočite propuštenu dozu i nastavite s uzimanjem lijeka Zokinvy prema predviđenom rasporedu doziranja.

Ako prestanete uzimati Zokinvy

Nemojte prestati uzimati Zokinvy bez razgovora s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave. Odmah obavijestite svojeg liječnika u sljedećim slučajevima:

- ako imate dugotrajnu mučninu, povraćanje ili proljev koji uzrokuju gubitak apetita, gubitak tjelesne težine ili dehidraciju. Povraćanje ili proljev vrlo su česti (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) i mogu dovesti do nedostataka elektrolita koji zahtijevaju potpurnu skrb. Vaš će liječnik možda pratiti Vašu tjelesnu težinu, apetit i količinu hrane i pića koje unosite kako bi Vam pomogao u otkrivanju bilo kojeg od ovih mogućih stanja povezanih s elektrolitima.

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo koju od prethodno navedenih ozbiljnih nuspojava.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- povišeni jetreni enzimi utvrđeni krvnim pretragama, što upućuje na opterećenje jetre
- bol u želucu
- umor
- zatvor
- infekcije sinusa ili druge infekcije gornjeg dišnog sustava
- smanjena vrijednost hemoglobina utvrđena krvnim pretragama
- smanjenja vrijednost bikarbonata utvrđena krvnim pretragama

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- bolovi u čitavom tijelu, uključujući bol u leđima i bol u udovima
- vrućica
- smanjene razine natrija, kalija, albumina, kreatinina utvrđene krvnim pretragama
- povišene razine magnezija utvrđene krvnim pretragama
- kašalj
- nadutost
- osip
- pruritus (svrbež kože)
- cerebralna ishemija (moždani udar)
- glavobolja
- curenje nosa
- začepljenost nosa
- krvarenje iz nosa
- grlobolja
- depresija
- oralne pustule (rane u ustima)
- bolna oteklina nalik čiru u blizini anusa (perirektalni apsces)
- upala pluća
- gripa
- smanjenje broja krvnih stanica (kao što je broj bijelih krvnih stanica) utvrđeno krvnim pretragama
- trnci u šakama i stopalima
- omaglica
- nadraženosť, upala ili čirevi debelog crijeva (kolitis)
- probavne smetnje (mogu uključivati osjećaj nadutosti, nelagode, osjećaja pretjerane sitosti ili vjetrova)
- upala želučane sluznice (gastritis)

- krvarenje debelog crijeva, rektuma ili anusa
- suha koža
- tamnjenje kože (hiperpigmentacija)
- bol u prsnom košu
- zimica
- lom (fraktura) zuba

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zokinvy

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i na bočici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju. Držite bočicu čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage. Lijek nije potrebno čuvati na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zokinvy sadrži

- Djelatna tvar je lonafarnib.
Zokinvy 50 mg tvrde kapsule: jedna kapsula sadrži 50 mg lonafarniba.
Zokinvy 75 mg tvrde kapsule: jedna kapsula sadrži 75 mg lonafarniba.
- Drugi sastojci:
Sadržaj kapsule: umrežena karmelozanatrij, (pogledajte dio 2. „Zokinvy sadrži natrij”), magnezijev stearat, poloksamer, povidon i silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Ovojnica kapsule:
Zokinvy 50 mg tvrde kapsule: želatina, titanijev dioksid, žuti željezov oksid i suncokretov lecitin
Zokinvy 75 mg tvrde kapsule: želatina, titanijev dioksid, žuti željezov oksid, crveni željezov oksid i suncokretov lecitin
Boja za označivanje: šelak, crni željezov oksid

Kako Zokinvy izgleda i sadržaj pakiranja

Zokinvy 50 mg tvrde kapsule su žute i neprozirne tvrde kapsule na kojima je crnim slovima otisnuto „LNF” i „50”.

Zokinvy 75 mg tvrde kapsule su svjetlonarančaste i neprozirne tvrde kapsule na kojima je crnim slovima otisnuto „LNF” i „75”.

Pakiranje sadrži bočicu s 30 tvrdih kapsula i sredstvo za sušenje. Sredstvo za sušenje nalazi se u spremniku, koji se nalazi u bočici s kapsulama.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Patheon, dio društva Thermo Fisher Scientific Inc.
2100 Syntex Court
Mississauga, Ontario
L5N 7K9
Kanada

Ova uputa je zadnji put revidirana u mjesec GGGG

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“.

To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

PRILOG IV.

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O DAVANJU ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.