

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zokinvy 50 mg cápsulas duras

Zokinvy 75 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Zokinvy 50 mg cápsulas duras

Cada cápsula contiene 50 mg de lonafarnib.

Zokinvy 75 mg cápsulas duras

Cada cápsula contiene 75 mg de lonafarnib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula).

Zokinvy 50 mg cápsulas duras

Cápsula dura de tamaño 4 (5 mm x 14 mm), de color amarillo opaco con «LNF» y «50» impresos en negro.

Zokinvy 75 mg cápsulas duras

Cápsula dura de tamaño 3 (6 mm x 16 mm), de color naranja claro opaco con «LNF» y «75» impresos en negro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zokinvy está indicado para el tratamiento de pacientes a partir de los 12 meses de edad con un diagnóstico confirmado genéticamente de síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford, o una laminopatía progeroide con déficit de procesamiento asociada a una mutación heterocigótica de *LMNA* con acumulación de proteínas similares a la progerina o una mutación homocigótica o heterocigótica compuesta de *ZMPSTE24*.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con síndromes progeroides confirmados o pacientes con síndromes metabólicos genéticos raros.

Posología

Dosis de inicio

Para todas las indicaciones, la dosis inicial recomendada es de 115 mg/m² dos veces al día. En los ensayos clínicos se utilizó la fórmula de Du Bois y se debe utilizar para calcular la superficie corporal para determinar la dosis. Todas las dosis diarias totales se deben redondear a los 25 mg más próximos y dividir en dos dosis iguales o casi iguales (ver Tabla 1). Las dosis se deben tomar con aproximadamente 12 horas de diferencia una de otra (por la mañana y por la noche).

Tabla 1: Dosis y pauta de administración de inicio recomendadas para dosis de 115 mg/m² basada en la superficie corporal

Superficie corporal (m ²)	Dosis diaria total redondeada a los 25 mg más próximos	Número de cápsula(s) de la dosis matutina		Número de cápsulas de la dosis nocturna	
		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	

* En pacientes con una superficie corporal de 0,30 m² a 0,38 m², el contenido de una cápsula de 75 mg se debe mezclar con 10 ml de zumo de naranja. La mitad de la mezcla (5 ml) equivale a una dosis de 37,5 mg de lonafarnib. Esta dosis se preparará y se tomará dos veces al día (ver sección 6.6).

Dosis de mantenimiento

Después de 4 meses de tratamiento con la dosis inicial de 115 mg/m² dos veces al día, la dosis se debe aumentar a la dosis de mantenimiento de 150 mg/m² dos veces al día (por la mañana y por la noche). Todas las dosis diarias totales se deben redondear a los 25 mg más próximos y dividir en dos dosis iguales o casi iguales (ver Tabla 2).

Tabla 2: Dosis y pauta de administración de mantenimiento recomendadas para dosis de 150 mg/m² basada en la superficie corporal

Superficie corporal (m ²)	Dosis diaria total redondeada a los 25 mg más próximos	Número de cápsula(s) de la dosis matutina		Número de cápsulas de la dosis nocturna	
		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

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, deberá tomarla lo antes posible, hasta 8 horas antes de la siguiente dosis programada, con alimentos. Si quedan menos de 8 horas antes de la siguiente dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada y reanudar la pauta posológica con la siguiente dosis programada.

Pacientes que toman la dosis inicial de 115 mg/m² con una superficie corporal de 0,30 m² a 0,38 m²

Los pacientes deberán recibir una dosis diaria de 75 mg (37,5 mg dos veces al día). El contenido de una cápsula de 75 mg de lonafarnib se debe mezclar con 10 ml de zumo de naranja. Solo se consumirá la mitad de la mezcla de 10 ml (ver sección 6.6).

Ajuste de la dosis en pacientes con vómitos y/o diarrea persistente que produce deshidratación o pérdida de peso

En los pacientes que hayan aumentado su dosis a 150 mg/m² dos veces al día y experimenten episodios repetidos de vómitos o diarrea que den lugar a deshidratación o pérdida de peso (ver sección 4.4), la dosis se puede reducir a la dosis inicial de 115 mg/m² dos veces al día. Todas las dosis diarias se deben redondear a los 25 mg más próximos y dividir en dos dosis iguales o casi iguales (ver Tabla 1).

Prevención o tratamiento de los vómitos y/o diarrea que producen deshidratación o pérdida de peso

Se puede valorar la prevención o el tratamiento de los vómitos y/o la diarrea con un medicamento antiemético y/o antidiarreico (ver sección 4.4).

Ajuste de la dosis en pacientes que no pueden evitar la administración concomitante de un inhibidor moderado de la CYP3A (ver sección 4.5)

La dosis diaria de lonafarnib del paciente se debe reducir en un 50% y la dosis diaria reducida se debe dividir en dos dosis iguales. Cada dosis se debe redondear a los 25 mg más próximos. La pauta posológica será de 25 mg dos veces al día, 50 mg dos veces al día o 75 mg dos veces al día. Los pacientes que tengan una dosis diaria reducida de 50 mg (25 mg dos veces al día) deben mezclar el contenido de una cápsula de lonafarnib de 50 mg con 10 ml de zumo de naranja para obtener la dosis correcta. Solo se consumirá la mitad (5 ml) de la mezcla de 10 ml (ver sección 6.6). Se recomienda la monitorización del QTc mientras el paciente esté tomando un inhibidor moderado de la CYP3A de modo concomitante con el tratamiento con el 50 % de la dosis indicada de lonafarnib. El paciente debe reanudar la dosis indicada de lonafarnib según la superficie corporal 14 días después de suspender el inhibidor moderado de la CYP3A.

Ajuste de la dosis en pacientes que toman un inhibidor débil de la CYP3A concomitante y experimentan una toxicidad persistente (ver sección 4.5)

La dosis diaria de lonafarnib del paciente se debe reducir en un 50% y la dosis diaria reducida se debe dividir en dos dosis iguales. Cada dosis se debe redondear a los 25 mg más próximos. La pauta posológica será de 25 mg dos veces al día, 50 mg dos veces al día o 75 mg dos veces al día. Los pacientes que tengan una dosis diaria reducida de 50 mg (25 mg dos veces al día) deben mezclar el contenido de una cápsula de lonafarnib de 50 mg con 10 ml de zumo de naranja para obtener la dosis correcta. Solo se consumirá la mitad (5 ml) de la mezcla de 10 ml (ver sección 6.6). Se recomienda la vigilancia del QTc mientras el paciente esté tomando un inhibidor débil de la CYP3A de modo concomitante con el tratamiento con el 50 % de la dosis indicada de lonafarnib debido a la presencia de toxicidad persistente. El paciente debe reanudar la dosis indicada de lonafarnib según la superficie corporal 14 días después de que la toxicidad se haya resuelto por completo o de que se haya interrumpido el inhibidor débil de la CYP3A.

Ajuste de la dosis en pacientes con polimorfismos disfuncionales conocidos de CYP3A4

La dosis diaria de lonafarnib del paciente se debe reducir en un 50% y la dosis diaria reducida se debe dividir en dos dosis iguales. Cada dosis se debe redondear a los 25 mg más próximos. La pauta posológica será de 25 mg dos veces al día, 50 mg dos veces al día o 75 mg dos veces al día. Los pacientes que tengan una dosis diaria reducida de 50 mg (25 mg dos veces al día) deben mezclar el contenido de una cápsula de lonafarnib de 50 mg con 10 ml de zumo de naranja para obtener la dosis correcta. Solo se consumirá la mitad (5 ml) de la mezcla de 10 ml (ver sección 6.6). Se recomienda la vigilancia del QTc.

Ajuste de la dosis en pacientes que necesitan midazolam parenteral para un procedimiento quirúrgico

Está contraindicado el uso concomitante de midazolam (ver secciones 4.3 y 4.5). Los pacientes que necesiten midazolam parenteral para un procedimiento quirúrgico deben interrumpir el tratamiento con lonafarnib durante 14 días antes y 2 días después de la administración de midazolam.

Interacciones específicas con alimentos y bebidas

Lonafarnib no se debe tomar con alimentos o zumos que contengan pomelo, arándanos, granadas o naranjas de Sevilla (*p. ej.*, mermelada de naranja), también conocidas como naranjas agrias o amargas (ver sección 4.5). El uso de lonafarnib con alimentos o bebidas que contengan estas frutas o zumos de frutas puede aumentar las reacciones adversas asociadas a lonafarnib.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A o B de Child-Pugh, respectivamente). Lonafarnib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal

No se ha estudiado lonafarnib en pacientes con insuficiencia renal. Dado que lonafarnib y el metabolito HM21 solo se excretan de forma limitada a través de la orina, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

La posología es la misma en adultos y niños a partir de los 12 meses de edad.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lonafarnib en niños menores de 12 meses. No hay datos (ver sección 5.1).

Forma de administración

Lonafarnib está indicado para uso oral. La cápsula se debe tragar entera. La cápsula no se debe masticar. Cada dosis se debe tomar con alimentos.

Para los pacientes que no puedan tragar la cápsula entera, se facilitan instrucciones para mezclar el contenido de la cápsula con zumo de naranja en la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otro miembro de la clase de las farnesil-transferasas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Uso concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A (ver sección 4.5).

Uso concomitante de medicamentos que se metabolizan predominantemente a través de la CYP3A4, como midazolam, atorvastatina, lovastatina y simvastatina (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

Pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver sección 5.2).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Edad al inicio del tratamiento

El tratamiento con lonafarnib se debe iniciar tan pronto como se haya realizado el diagnóstico. Los datos clínicos indican que el beneficio esperado en términos de supervivencia con el tratamiento con lonafarnib en pacientes con síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS) que iniciaron el tratamiento a los 10 años o más es menor que en aquellos que iniciaron el tratamiento a una edad más temprana (ver sección 5.1).

El inicio del tratamiento con lonafarnib en pacientes más mayores se debe sopesar frente a los efectos adversos (*por ejemplo*, vómitos, náuseas y diarrea) en los primeros meses de tratamiento.

Reacciones adversas gastrointestinales y deshidratación

Se han notificado anomalías electrolíticas (hipermagnesemia, hipopotasemia, hiponatremia) (ver sección 4.8). Se debe vigilar estrechamente la gravedad de las reacciones adversas gastrointestinales, especialmente durante los 4 primeros meses de tratamiento. Cuando se produzcan reacciones adversas gastrointestinales, se debe controlar periódicamente el peso del paciente, el consumo calórico y el volumen de líquidos ingeridos. En algunos casos, la diarrea persistente producir hipovolemia, que se debe tratar mediante perfusión o por vía oral.

Se debe vigilar a los pacientes con diarrea y tratados con el antidiarreico loperamida para detectar posibles reacciones adversas asociadas a un aumento de la exposición a loperamida (ver sección 4.5).

Pacientes que necesitan midazolam parenteral para un procedimiento quirúrgico

La administración concomitante de lonafarnib y midazolam está contraindicada (ver secciones 4.3 y 4.5) debido a un mayor riesgo de sedación extrema y depresión respiratoria. En aquellos pacientes que necesiten midazolam como componente de la anestesia para un procedimiento quirúrgico, se debe interrumpir el tratamiento con lonafarnib durante 14 días antes y 2 días después de la administración parenteral de midazolam.

Alteración de la función hepática

Se han notificado aumentos de las enzimas hepáticas, como aspartato aminotransferasa o alanina aminotransferasa (ver sección 4.8). Se deben evaluar de forma constante los signos y síntomas de disminución de la función hepática. Se debe medir la función hepática anualmente o ante la aparición de cualquier signo o síntoma o empeoramiento de cualquier signo o síntoma de insuficiencia hepática.

Nefrotoxicidad

Lonafarnib provocó nefrotoxicidad en ratas con cambios en la bioquímica clínica y en el análisis de orina, con exposiciones plasmáticas aproximadamente iguales a la dosis en seres humanos (ver sección 5.3). Se deben evaluar de forma constante los signos y síntomas de reducción de la función renal. Se debe medir la función renal anualmente o ante la aparición de cualquier signo o síntoma nuevo o empeoramiento de cualquier signo o síntoma asociado a insuficiencia renal.

Toxicidad retiniana

Lonafarnib provocó una disminución de la visión con luz de baja intensidad dependiente de los bastones en monos con exposiciones plasmáticas similares a la dosis en seres humanos (ver sección 5.3). Se debe realizar una evaluación oftalmológica cada año y ante la aparición de cualquier alteración visual nueva durante el tratamiento.

Uso concomitante de inductores moderados y potentes de la CYP3A

El uso concomitante de inductores moderados y potentes de la CYP3A puede reducir la eficacia de lonafarnib y se debe evitar (ver sección 4.5).

Uso concomitante de inhibidores moderados de la CYP3A

Se debe evitar el uso concomitante de lonafarnib e inhibidores moderados de la CYP3A. Si el uso concomitante es inevitable, la dosis de lonafarnib se debe reducir en un 50 % y se recomienda la monitorización del QTc (ver secciones 4.2 y 4.5).

Uso concomitante de inductores débiles de la CYP3A

El uso concomitante de inductores débiles de la CYP3A puede reducir la eficacia de lonafarnib y se debe evitar. Si su uso es inevitable, no es necesario ajustar la dosis de lonafarnib (ver sección 4.5).

Sujetos con polimorfismos disfuncionales conocidos de CYP3A4

Los sujetos con un polimorfismo disfuncional conocido de CYP3A4 deben iniciar el tratamiento al 50 % de la dosis indicada. Es necesario vigilar el QTc (ver secciones 4.2 y 4.5).

Otros síndromes progeroides

No se espera que lonafarnib sea eficaz para el tratamiento de los síndromes progeroides causados por mutaciones en genes distintos de *LMNA* o *ZMPSTE24* y laminopatías no asociadas a la acumulación de proteínas similares a la progerina. No se espera que lonafarnib sea eficaz en el tratamiento de los siguientes síndromes progeroides: síndrome de Werner, síndrome de Bloom, síndrome de Rothmund–Thomson, síndrome de Cockayne, xeroderma pigmentoso, tricotiodistrofia y ataxia-telangiectasia.

Excipientes con efecto conocido

Zokinvy contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores potentes de la CYP3A

Cuando se administró lonafarnib junto con ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A, en sujetos adultos sanos, ketoconazol (200 mg y 5 dosis) aumentó la $C_{\text{máx}}$ de lonafarnib (dosis única de 50 mg) en un 270 % y el AUC en un 425 %. Esto puede aumentar el riesgo de sufrir reacciones adversas. Por tanto, está contraindicado el uso concomitante de lonafarnib e inhibidores potentes de la CYP3A (ver sección 4.3).

Inhibidores moderados de la CYP3A

No se han realizado estudios de interacción con un inhibidor moderado de la CYP3A. Se debe evitar el uso concomitante de lonafarnib y un inhibidor moderado de la CYP3A (ver secciones 4.2 y 4.4).

Inhibidores seleccionados de la HMG-CoA reductasa

No se han realizado estudios de interacciones. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa atorvastatina, lovastatina y simvastatina dependen de la CYP3A para su metabolismo. Lonafarnib es un potente inhibidor *in vivo* de CYP3A basado en su mecanismo de acción y, cuando se administra de forma concomitante con atorvastatina, lovastatina o simvastatina, se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de estas estatinas. Esto aumenta el riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis. Por tanto, está contraindicado el uso concomitante de lonafarnib y atorvastatina, lovastatina y simvastatina (ver sección 4.3).

Midazolam

Cuando se administró lonafarnib junto con midazolam en sujetos adultos sanos, lonafarnib a dosis múltiples (100 mg dos veces al día durante 5 días consecutivos) aumentó la $C_{\text{máx}}$ de midazolam (dosis única de 3 mg por vía oral) en un 180 % y el AUC en un 639 %. De este modo, esta interacción aumenta el riesgo de sedación extrema y depresión respiratoria. Por tanto, está contraindicado el uso concomitante de lonafarnib y midazolam (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Inductores potentes de la CYP3A

La administración conjunta de una dosis oral única de 50 mg de lonafarnib (combinada con una dosis oral única de 100 mg de ritonavir) tras la administración de 600 mg de rifampicina una vez al día durante 8 días dio lugar a que la $C_{\text{máx}}$ de lonafarnib se redujera en un 92 % y el AUC se redujera en un 98 %, en comparación con la rifampicina en monoterapia en sujetos adultos sanos. No hay datos de eficacia que demuestren que lonafarnib sigue siendo eficaz cuando se administra de forma concomitante con un inductor potente de la CYP3A. Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de lonafarnib y un inductor potente de la CYP3A, y se deben buscar alternativas terapéuticas (ver sección 4.4).

Inductores moderados de la CYP3A

No se han realizado estudios de interacción con un inductor moderado de la CYP3A. No hay datos de eficacia que demuestren que el lonafarnib sigue siendo eficaz cuando se administra de forma concomitante con un inductor moderado de la CYP3A. Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de lonafarnib y un inductor moderado de la CYP3A, y se deben buscar alternativas terapéuticas (ver sección 4.4).

Inductores débiles de la CYP3A

No se han realizado estudios de interacción con un inductor débil de la CYP3A. No hay datos de eficacia que demuestren que el lonafarnib sigue siendo eficaz cuando se administra de forma concomitante con un inductor débil de la CYP3A. Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de lonafarnib y un inductor débil de la CYP3A, y se deben buscar alternativas terapéuticas (ver secciones 4.2 y 4.4). Si la administración conjunta con un inductor débil de la CYP3A es inevitable, mantenga la dosis actual de lonafarnib. Si el paciente no ha aumentado ya a la dosis de mantenimiento de 150 mg/m² dos veces al día, se debe mantener el momento del aumento programado de la dosis.

Alimentos y zumos seleccionados que afectan al metabolismo de lonafarnib

El pomelo, los arándanos, la granada y las naranjas de Sevilla (p. ej., mermelada de naranja), también conocidas como naranjas agrias o amargas, inhiben el sistema CYP3A. Se debe evitar la ingestión de alimentos o zumos que contengan estas frutas mientras se toma lonafarnib (ver sección 4.2).

Inhibidores débiles de la CYP3A

No se han realizado estudios de interacción con un inhibidor débil de la CYP3A. No se considera necesario ajustar la dosis; sin embargo, si el uso concomitante de un inhibidor débil de la CYP3A induce una toxicidad persistente, se debe reducir la dosis de lonafarnib en un 50 % y se recomienda la monitorización del QTc (ver secciones 4.2 y 6.6).

Loperamida

Cuando se administró lonafarnib junto con loperamida en adultos sanos, la dosis múltiple de lonafarnib (100 mg dos veces al día durante 5 días consecutivos) aumentó la $C_{\text{máx}}$ de loperamida (dosis oral única de 2 mg) en un 214 % y el AUC en un 299 %. La dosis de loperamida no debe superar 1 mg al día (ver sección 4.4). En caso de que se vaya a administrar más de 1 mg de loperamida al día, la dosis se debe aumentar lentamente con precaución según sea necesario para tratar la diarrea.

Sustratos de CYP2C19

Cuando se administró lonafarnib junto con el sustrato de CYP2C19 omeprazol en adultos sanos, lonafarnib a dosis múltiple (75 mg dos veces al día durante 5 días consecutivos) aumentó la $C_{\text{máx}}$ de omeprazol (dosis oral única de 40 mg) en un 28% y el AUC en un 60%. Los pacientes que tomen medicamentos que sean sustratos del CYP2C19 deberán ser vigilados durante este periodo para detectar posibles reacciones adversas, ajustando la dosis según sea necesario.

MATE1 y MATE2-K

Según los datos *in vitro*, lonafarnib es un inhibidor de MATE1/MATE2-K a concentraciones sistémicas máximas clínicamente relevantes y podría precipitar una interacción clínicamente relevante. En la actualidad, el único sustrato clínicamente relevante de MATE1/MATE2-K identificado es la metformina. Se debe evitar el uso concomitante de metformina y lonafarnib. Si se necesita metformina, los médicos deben vigilar cuidadosamente al paciente para detectar las interacciones con lonafarnib.

Sustratos de la glucoproteína P

Cuando se administró lonafarnib junto con el sustrato de la glucoproteína P fexofenadina en adultos sanos, lonafarnib a dosis múltiples (100 mg dos veces al día durante 5 días consecutivos) aumentó la $C_{\text{máx}}$ de fexofenadina (dosis única de 180 mg por vía oral) en un 21% y el AUC en un 24%. Cuando se administra lonafarnib junto con sustratos de la glucoproteína P (*p. ej.*, digoxina, dabigatrán) en los que cambios mínimos en la concentración pueden producir toxicidades graves o potencialmente mortales, se deben vigilar las reacciones adversas y se debe reducir la dosis del sustrato de la glucoproteína P de acuerdo con el etiquetado aprobado del producto.

Sustratos de OCT1

Los estudios *in vitro* indican que lonafarnib es un inhibidor de OCT1 a concentraciones sistémicas clínicamente relevantes. Sin embargo, por el momento se desconoce su relevancia clínica.

Anticonceptivos orales

No se han realizado estudios para evaluar la interacción de lonafarnib y un anticonceptivo oral administrados de forma concomitante. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Zokinvy y durante al menos 1 semana después de la última dosis (ver sección 4.6).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Zokinvy y durante al menos 1 semana después de la última dosis. Los varones con parejas femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Zokinvy y durante al menos 3 meses después de la última dosis.

No se han estudiado los efectos de Zokinvy sobre los esteroides anticonceptivos. Si se utilizan esteroides sistémicos para la anticoncepción, se debe añadir un método de barrera.

Embarazo

No se dispone de datos, o son limitados, sobre el uso de lonafarnib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar lonafarnib durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si lonafarnib se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han demostrado la excreción de lonafarnib en la leche (para más detalles, ver sección 5.3). No se puede descartar el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con lonafarnib, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de la lonafarnib en la fertilidad humana. En estudios en animales, lonafarnib provocó cambios en las vías reproductoras masculinas y femeninas y resorciones de los embriones (ver sección 5.3). Actualmente se desconoce el posible efecto de lonafarnib sobre la fertilidad humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de lonafarnib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Puede aparecer fatiga tras la administración de lonafarnib (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se producen con mayor frecuencia son: vómitos (86%), diarrea (78%), elevación de la aspartato aminotransferasa (64%), elevación de la alanina aminotransferasa (50%), disminución del apetito (41%), náuseas (38%), dolor abdominal (35%), fatiga (29%), pérdida de peso (27%), estreñimiento (18%) e infección del tracto respiratorio superior (11%). La mayoría de las reacciones adversas se produjeron en las 4 primeras semanas desde el inicio del tratamiento y, en general, disminuyeron de forma constante al aumentar la duración del tratamiento.

Las reacciones adversas más graves son aumento de la alanina aminotransferasa (3,6 %), aumento de la aspartato aminotransferasa (3,6 %), isquemia cerebral (3,2 %), pirexia (1,6 %) y deshidratación (1,6 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se produjeron en los ensayos clínicos se presentan en la Tabla 3 según la Clasificación por Órganos y Sistemas y Término Preferente. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de frecuencia decreciente dentro de la Clasificación por Órganos y Sistemas.

Tabla 3: Reacciones adversas

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	Infección Rinitis Gastroenteritis Gripe Pústula oral Absceso perirrectal Neumonía Sinusitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Reducción de la hemoglobina	Disminución del recuento de glóbulos blancos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida de apetito Pérdida de peso	Deshidratación Hipermagnesemia Hipopotasemia Hiperalbuminemia Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos		Estado depresivo
Trastornos del sistema nervioso		Isquemia cerebral Cefalea Mareos Parestesia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos Epistaxis Dolor laríngeo/orofaríngeo Congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Vómitos Diarrea Náuseas Dolor abdominal ^a , Estreñimiento	Flatulencia Colitis Dispepsia Gastritis Hemorragia gastrointestinal baja
Trastornos hepatobiliares	Aspartato aminotransferasa elevada Alanina aminotransferasa elevada Bicarbonato en sangre disminuido	Creatinina en sangre disminuida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea Prurito Piel seca Hiperpigmentación cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético Dolor de espalda Dolor en las extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Fiebre Dolor torácico Escalofríos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Fractura dental

^a El dolor abdominal incluye dolor abdominal y dolor abdominal superior.

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacciones adversas gastrointestinales

Las reacciones adversas gastrointestinales (vómitos [85,7 %], diarrea [77,8 %], náuseas [38,1 %]) fueron las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia. De los pacientes con vómitos relacionados con el tratamiento, 29 (53,7 %) tuvieron vómitos de grado 1 (definidos como sin necesidad de intervención) y 25 (46,3 %) tuvieron vómitos de grado 2 (definidos como necesidad de hidratación intravenosa ambulatoria; necesidad de intervención médica). De los pacientes con náuseas relacionadas con el tratamiento, 23 (95,8 %) tuvieron náuseas de grado 1 (definidas como pérdida de apetito sin alteración de los hábitos alimentarios) y 1 (4,2 %) tuvo náuseas de grado 2 (definidas como disminución de la ingesta oral sin pérdida de peso significativa, deshidratación o desnutrición). Durante los 4 primeros meses de tratamiento en el estudio ProLon1, 19 (67,9 %) pacientes sufrieron vómitos y 10 (35,7 %) náuseas. Al final del tratamiento, 4 (14,3 %) pacientes necesitaron antieméticos o antinauseosos (ver sección 4.4). Un total de 4 pacientes interrumpieron el tratamiento, principalmente debido a náuseas o vómitos.

La mayoría de los pacientes con diarrea relacionada con el tratamiento (aproximadamente el 94 %) presentaron diarrea leve o moderada; 38 (77,6 %) notificaron diarrea de grado 1 (definida como un aumento de menos de 4 deposiciones al día con respecto al inicio) y 8 (16,3 %) notificaron diarrea relacionada con el tratamiento de grado 2 (definida como un aumento de 4 a 6 deposiciones al día con respecto al inicio; limitación de las actividades instrumentales de la vida cotidiana). Tres (6,1 %) pacientes notificaron diarrea de grado 3 (definida como un aumento de 7 o más deposiciones al día con respecto al inicio; indicación de hospitalización; aumento grave de la producción por la ostomía en comparación con el inicio; limitación de las actividades de autocuidado de la vida cotidiana). Durante los 4 primeros meses de tratamiento en el estudio ProLon1, 23 (82,1 %) pacientes presentaron diarrea; al final del tratamiento, 3 (10,7 %) pacientes presentaban diarrea. Doce (42,9 %) pacientes recibieron tratamiento con loperamida.

Anomalías electrolíticas

Se observaron anomalías electrolíticas (hipermagnesemia, hipopotasemia, hiponatremia) en 4 (6,3 %) pacientes. De los 2 pacientes que experimentaron hipermagnesemia, 2 (100 %) presentaron hipermagnesemia de grado 1 (definida como $>$ límite superior de la normalidad [LSN] hasta 3,0 mg/dl; $>$ LSN hasta 1,23 mmol/l). De los 2 pacientes que experimentaron hipopotasemia, 1 (50 %) tuvo hipopotasemia de grado 1 (definida como $<$ límite inferior de la normalidad [LIN] hasta 3,0 mmol/l) y 1 (50 %) tuvo hipopotasemia de grado 3 (definida como $<$ 3,0 hasta 2,5 mmol/l; indicada hospitalización). El paciente que experimentó hiponatremia (100 %) tuvo una hiponatremia de grado 1 (definida como $<$ LIN hasta 130 mmol/l). Tres (4,8 %) pacientes experimentaron deshidratación. De los 3 pacientes que experimentaron deshidratación, 1 (33,3 %) paciente presentó deshidratación de grado 1 (definida como indicación de aumento de los líquidos orales; membranas mucosas secas; disminución de la turgencia cutánea) y 2 (66,7 %) pacientes presentaron deshidratación de grado 2 (definida como indicación de líquidos intravenosos).

Aumento de las aminotransferasas

Se registró un aumento de la alanina aminotransferasa en 14 (50,0 %) pacientes del estudio ProLon1. De los pacientes con aumento de la alanina aminotransferasa, 11 (78,6 %) experimentaron un aumento de grado 1 (definido como mayor del LSN hasta 3,0 veces el LSN si el valor inicial era normal; de 1,5 a 3,0 veces el valor inicial si el valor inicial era anómalo), 1 (7,1 %) experimentó un aumento de grado 2 (definido como $>$ 3,0 a 5,0 veces el LSN si el valor inicial era normal; $>$ 3,0 a 5,0 veces el valor inicial si el valor inicial era anómalo) y 2 (14,3 %) pacientes experimentaron un aumento de grado 3 (definido como $>$ 5,0 a 20,0 x LSN si el valor inicial era normal; $>$ 5,0 a 20,0 x el valor inicial si el valor inicial era anómalo).

Se registró un aumento de la aspartato aminotransferasa en 18 (64,3 %) pacientes del estudio ProLon1. De estos pacientes, 17 (94,4 %) experimentaron un aumento de grado 1 (definido como mayor del LSN hasta 3,0 veces el LSN si el valor inicial era normal; de 1,5 hasta 3,0 veces el valor inicial si el valor inicial era anómalo) y 1 (5,6 %) experimentó un aumento de grado 3 (definido como $>$ 5,0 a 20,0 x el LSN si el valor inicial era normal; $>$ 5,0 a 20,0 x el valor inicial si el valor inicial era anómalo).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis aguda, se debe administrar atención médica de apoyo según esté clínicamente indicado, incluida la reposición de líquidos para evitar el desequilibrio electrolítico y una estrecha vigilancia de las constantes vitales. No existe ningún antídoto para el lonafarnib para revertir la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el tracto alimentario y el metabolismo, Productos varios para el tracto alimentario y el metabolismo, código ATC: A16AX20

Mecanismo de acción

Lonafarnib es un agente modificador de la enfermedad que impide la farnesilación, reduciendo así la acumulación de progerina aberrante y proteínas similares a la progerina en la membrana nuclear interna de la célula. Esto permite mantener la integridad celular y la función normal. La acumulación de progerina y proteínas similares a la progerina en las células dentro de las paredes de los grandes vasos sanguíneos provoca inflamación y fibrosis.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha evaluado la eficacia clínica y la seguridad de lonafarnib en dos estudios de fase 2 (ProLon1 y ProLon2). Ambos estudios fueron ensayos de un solo centro, abiertos y de un solo brazo, en los que se evaluó la eficacia y la seguridad de lonafarnib en pacientes con HGPS confirmado genéticamente o con una laminopatía progeroide con deficiencia de procesamiento. El análisis se llevó a cabo combinando los estudios en un análisis agrupado para evaluar las diferencias de supervivencia entre los pacientes con HGPS tratados con lonafarnib y aquellos sin tratamiento con lonafarnib. Se realizaron análisis de supervivencia a los 1, 2 y 3 años basados en el período de monoterapia con lonafarnib en los estudios ProLon1 o ProLon2 y utilizando el estado vital a fecha de 1 de agosto de 2021, también denominado último seguimiento.

El estudio ProLon1 contaba con 28 pacientes (26 pacientes con HGPS clásico, 1 paciente con HGPS no clásico y 1 paciente con una laminopatía progeroide con una mutación heterocigótica de *LMNA* con acumulación de proteínas similares a la progerina). Los pacientes recibieron lonafarnib durante 24 a 30 meses. Los pacientes iniciaron el tratamiento con lonafarnib 115 mg/m² dos veces al día. Después de 4 meses de tratamiento, a los pacientes que toleraron el tratamiento se les aumentó la dosis a 150 mg/m² dos veces al día. De los 28 pacientes tratados, 27 pacientes con HGPS (16 mujeres, 11 varones) fueron incluidos en la evaluación de la supervivencia. La mediana de edad al inicio del tratamiento en los 27 pacientes era de 7,5 años (intervalo: de 3 a 16 años). Al inicio del estudio, todos los pacientes eran menores de 18 años de edad.

El estudio ProLon2 contó con 35 pacientes (34 pacientes con HGPS clásico y 1 paciente con HGPS no clásico). Los pacientes recibieron lonafarnib durante 12 a 36 meses. Los pacientes recibieron tratamiento con lonafarnib 150 mg/m² dos veces al día. De los 35 pacientes tratados, todos fueron incluidos en la evaluación de la supervivencia. La mediana de edad al inicio del tratamiento era de 6,0 años (intervalo: de 2 a 17 años). Al inicio del estudio, todos los pacientes eran menores de 18 años de edad.

De los 63 pacientes tratados en los estudios ProLon1 y ProLon2, 15 (24 %) precisaron algún tipo de ajuste de la dosis. Un (2 %) paciente abandonó el tratamiento, en 11 (17 %) se interrumpió la dosis y en 3 (5 %) se redujo la dosis. En 10 pacientes (10/63, 16 %), la medida tomada se asoció a una alteración gastrointestinal, un efecto adverso conocido y frecuente de lonafarnib.

El análisis retrospectivo de supervivencia a los 3 años se basó en los datos de mortalidad de 62 pacientes con HGPS (27 pacientes sin tratamiento previo en el estudio ProLon1 y 35 pacientes sin tratamiento previo en el estudio ProLon2) tratados con lonafarnib en monoterapia y en datos de pacientes no tratados y equiparables de una cohorte separada de evolución natural.

La vida media de los pacientes con HGPS tratados con lonafarnib aumentó en una media de 0,44 a 0,47 años (sin y con ajuste por edad al inicio del tratamiento, respectivamente) durante los primeros 3 años de seguimiento. Sin embargo, debido a las incertidumbres de los datos disponibles, esta diferencia podría ser de tan solo 2,4 meses.

En el último tiempo de seguimiento (*es decir*, 1 de agosto de 2021), la vida media de los pacientes con HGPS tratados con lonafarnib aumentó en una media de 4,3 años. Dada la información limitada de los conjuntos de datos, esta diferencia podría ser de solo 2,6 años. Los resultados del último tiempo de seguimiento se deben interpretar con cierta precaución, ya que los pacientes se sometieron a tratamientos adicionales (potencialmente beneficiosos).

Se presenta el resumen del análisis de supervivencia en la Tabla 4.

Tabla 4: Resumen del análisis de supervivencia en pacientes con síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (pacientes tratados con lonafarnib frente a cohorte externa de evolución natural)

	Diferencia en el TMSR* en años (IC del 95%)	Cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio)* (IC del 95 %)
Seguimiento a 3 años	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
Último seguimiento (1 de agosto de 2021)	4,338 (2,551, 6,126) P1+P2	0,28 (0,154, 0,521) P1+P2
Seguimiento de 2 años	0,237 (0,074, 0,401) P1+P2	0,29 (0,097, 0,838) P1+P2
Seguimiento a 1 año	0,094 (0,034, 0,154) P1+P2	0,20 (0,054, 0,732) P1+P2

IC = intervalo de confianza; P1 = ProLon1; P2 = ProLon2; TMSR = tiempo medio de supervivencia restringido

Participaron 27 pacientes en el estudio ProLon1 y 35 pacientes en el estudio ProLon2.

* Las estimaciones se basan en el emparejamiento de la siguiente manera: por cada paciente con lonafarnib se seleccionó un emparejamiento aleatorio de paciente no tratado del mismo sexo y del mismo continente. Los pacientes con lonafarnib se emparejaron secuencialmente desde el paciente de lonafarnib con más edad al inicio hasta el más joven. La edad al inicio del tratamiento del paciente no tratado dentro de un par de pacientes emparejados se hizo corresponder con la del paciente de lonafarnib. Si un paciente no tratado tenía un seguimiento más prolongado que el paciente tratado con lonafarnib en un par de pacientes emparejados, este seguimiento se censuró en la duración del seguimiento del paciente tratado con lonafarnib. En el análisis de regresión para el TMSR y en la regresión de riesgos proporcionales de Cox para el cociente de riesgos se usaron el sexo y el continente como factores de estratificación y la edad al inicio del tratamiento como covariable.

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

No se ha evaluado la biodisponibilidad absoluta. Lonafarnib se absorbe por vía oral. La mediana de tiempo hasta alcanzar la concentración máxima ($t_{\text{máx}}$) fue de 2 a 4 horas. Tras la administración de dosis múltiples de lonafarnib (100 mg dos veces al día durante 5 días) en voluntarios sanos, la concentración máxima media fue de 964 ng/ml observada a una mediana de tiempo de 4 horas (intervalo de 2 a 5 horas).

En voluntarios sanos, se comparó la exposición tras una dosis oral única de 75 mg de lonafarnib tomada como cápsula intacta con la exposición tras una dosis oral única de 75 mg de contenido de la cápsula de lonafarnib mezclada con zumo de naranja (para consultar las instrucciones de mezcla del contenido de la cápsula con zumo de naranja, ver sección 6.6). Cuando se mezcló el contenido de la cápsula con zumo de naranja, la $C_{\text{máx}}$ de lonafarnib se redujo en un 9 % y el AUC se redujo en un 8 % en comparación con la administración como cápsula intacta.

En voluntarios sanos, tras una dosis oral única de 100 mg de lonafarnib, los alimentos redujeron la absorción de lonafarnib y la biodisponibilidad oral relativa en condiciones posprandiales en comparación con las condiciones en ayunas fue del 48 % y 77 %, según la $C_{\text{máx}}$ y el AUC respectivamente. La administración de dosis múltiples de lonafarnib con alimentos en sujetos adultos sanos no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad y dio lugar a una menor variabilidad interindividual (~16 %).

En voluntarios sanos, se estima que el índice de acumulación es de 4,46 para el $\text{AUC}_{\text{TAU}}/\text{AUC}_{0-12}$ y de 3,36 para la $C_{\text{máx}}$.

La variabilidad intraindividual es del 20,79 % para la $C_{\text{máx}}$ y del 21,13 % para el AUC_{TAU} y la variabilidad interindividual es del 36,92 % para la $C_{\text{máx}}$ y del 50,75 % para el AUC_{TAU} .

Distribución

La unión *in vitro* a proteínas plasmáticas de lonafarnib fue ≥ 99 % en el intervalo de concentración entre 0,5 y 40,0 microgramos/ml. La relación sangre/plasma fue de 0,992 a 1,56.

Lonafarnib presenta una farmacocinética dependiente del tiempo. La comparación de los estudios en voluntarios adultos sanos de 75 mg de lonafarnib en dosis única con 75 mg de lonafarnib dos veces al día durante 5 días muestra que el volumen aparente de distribución de lonafarnib se reduce en un 60 % (242 l y 97,4 l, respectivamente) después de una dosis múltiple de lonafarnib durante 5 días.

Biotransformación

Lonafarnib se metaboliza ampliamente por vía hepática. Lonafarnib representó entre el 50 % y el 57 % de la radiactividad plasmática perfilada. Recuperación plasmática total de los dos metabolitos de interés: HM17 (15,1 %) y HM21 (13,9 %); por lo tanto, se recuperó un total del 79 % al 86 % de la radiactividad plasmática. Las vías metabólicas comunes incluían la oxidación, la deshidrogenación y las combinaciones de estos dos procesos. La mayoría de los metabolitos se produjeron por cambios estructurales en la región del anillo de piperidina pendiente de lonafarnib.

HM21 es un metabolito farmacológicamente activo. Tras la administración oral de 100 mg de lonafarnib dos veces al día durante 5 días, HM21 presenta una concentración plasmática máxima de 94,8 ng/ml que se produjo al cabo de aproximadamente 4 horas (intervalo: 3 a 6), con un AUC_{TAU} de 864 ng·h/ml. Tras la administración oral de 75 mg de lonafarnib dos veces al día durante 5 días, HM21 tiene una concentración plasmática máxima de 82,1 ng/ml al cabo de aproximadamente 3 horas (intervalo: 3 a 5), con un AUC_{TAU} de 767 ng·h/ml.

Los estudios de metabolismo *in vitro* indican que la CYP3A4 y la CYP3A5 son las principales responsables del metabolismo oxidativo de lonafarnib y que lonafarnib es un sustrato de CYP3A4 sensible *in vivo*.

Se caracterizaron/identificaron veintiún metabolitos en la orina y las heces. Ningún metabolito no caracterizado representó más del 5% de la dosis.

Transportadores

Según los datos *in vitro*, es muy probable que lonafarnib sea un sustrato de la glucoproteína P y no un sustrato de BCRP, OCT1, OATP1B1 y OATP1B3.

Eliminación

Un ensayo de absorción, metabolismo y excreción con ^{14}C , realizado en voluntarios sanos tras la administración de una dosis única de lonafarnib reveló que la radiactividad derivada del fármaco se excretaba principalmente por las heces. La excreción acumulada media de radiactividad fue del 61 % en las heces y menos del 1 % en la orina hasta 24 horas después de la dosis (la recuperación total fue aproximadamente del 62 % en el estudio de balance de masa).

Lonafarnib presenta una farmacocinética dependiente del tiempo. La comparación de los estudios en voluntarios adultos sanos de 75 mg de lonafarnib a 75 mg de lonafarnib dos veces al día durante 5 días muestra que el aclaramiento de lonafarnib se redujo en un 75 % (48,2 l/h y 12,1 l/h, respectivamente) y que el $t_{1/2}$ aumentó en un 60 % (3,5 h frente a 5,6 h, respectivamente) tras la administración de dosis múltiples de lonafarnib durante 5 días.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado lonafarnib en pacientes con insuficiencia hepática. La administración conjunta de una dosis oral única de 50 mg de lonafarnib (combinada con una dosis oral única de 100 mg de ritonavir) en sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada mostró exposiciones similares a lonafarnib en relación con el grupo de control normal emparejado (función hepática normal). Estos resultados indican que no está justificado ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 4.2). Lonafarnib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3) debido al problema de seguridad previsto de descompensación debido al riesgo de diarrea (ver secciones 4.4 y 4.8). Lonafarnib (y muy probablemente HM21) se metaboliza ampliamente en el hígado. Por lo tanto, es muy probable que la disminución de la función hepática provoque un aumento de la exposición a lonafarnib (se desconoce el efecto sobre HM21) (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

No se ha estudiado lonafarnib en pacientes con insuficiencia renal. Lonafarnib y HM21 solo se excretan de forma limitada a través de la orina. Por tanto, no se espera que la insuficiencia renal afecte a la exposición a lonafarnib y HM21.

Sexo

En voluntarios sanos, tras una dosis oral única de 100 mg de lonafarnib, los datos farmacocinéticos sugieren que las exposiciones a lonafarnib ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$) son mayores en mujeres (un 44 % más altas) que en hombres. El sexo tuvo un efecto menor (26 %) sobre la $\text{C}_{\text{máx}}$ en comparación con el $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$.

Edad

En voluntarios sanos, tras una dosis oral única de 100 mg de lonafarnib, los datos farmacocinéticos muestran que las exposiciones a lonafarnib ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$) son mayores en sujetos de edad avanzada (un 59 % mayores en los mayores de 65 años) en comparación con sujetos más jóvenes, de 18 a 45 años. La edad tuvo un efecto menor (27 %) sobre la $\text{C}_{\text{máx}}$ en comparación con el $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Lonafarnib no tuvo efectos sobre el intervalo QT o QTc en cobayas y no se observaron cambios en el electrocardiograma (ECG) en monos. Lonafarnib produjo efectos modestos y aislados en el intervalo QT del ECG en ratas con exposiciones estimadas similares a las observadas en humanos.

No se pudo establecer un nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) en estudios de hasta 1 año de duración en monos. Se observó toxicidad sistémica en estudios de toxicidad de 3 meses y 1 año realizados en ratas y monos tras la administración oral repetida de lonafarnib en dosis ≥ 30 y ≥ 10 mg/kg/día, respectivamente, que corresponden a exposiciones inferiores a las observadas en pacientes. Los hallazgos de toxicidad incluyeron supresión de la médula ósea, toxicidad testicular y toxicidad linfóide en ratas y monos; cambios renales en ratas (vacuolización, mineralización y necrosis de la médula renal interna); y diarrea y cambios electroretinográficos en monos. En un estudio de toxicidad de 3 meses en monos, se observó morbilidad aguda debida a hemorragia en múltiples órganos en un pequeño número de monos a los que se administraron 60 mg/kg/día, lo que corresponde a exposiciones similares a las observadas en seres humanos (a dosis de 150 mg/m² dos veces al día). En los estudios de toxicidad en monos, se observaron hallazgos oculares de necrosis de células individuales entre los fotorreceptores retinianos a dosis ≥ 40 mg/kg/día. En un estudio de seguimiento de 3 meses, se observaron cambios en la electroretinografía a ≥ 15 mg/kg/día, incluidos cambios sustanciales en las amplitudes escotópicas a 60 mg/kg/día, lo que indica perturbación de los bastones y deterioro de la visión nocturna. Se consideró que el NOAEL de toxicidad ocular para lonafarnib era de 20 mg/kg/día, correspondiente a exposiciones similares a las observadas en seres humanos (a dosis de 150 mg/m² dos veces al día).

Lonafarnib aumentó las pérdidas antes y después de la implantación y redujo el número de fetos vivos en ratas hembra a dosis ≥ 30 mg/kg/día. También se observó una disminución del peso corporal materno y un menor peso corporal fetal a este nivel de dosis. El NOAEL para la toxicidad materna y las camadas F1 se consideró 10 mg/kg/día, con un nivel de exposición estimado inferior al observado en seres humanos a dosis de 150 mg/m² dos veces al día.

Se observó toxicidad en los órganos reproductores en ratas y monos macho, incluido un menor peso testicular y epididimario, aspermia, alteración de la espermatogénesis y detritus espermatogoniales en ratas macho a dosis ≥ 90 mg/kg/día, y pesos más bajos de los testículos en monos macho a la dosis más baja estudiada, de 10 mg/kg/día. El NOAEL o la dosis más baja evaluada sobre estos efectos corresponde a niveles de exposición inferiores a los observados en seres humanos a dosis de 150 mg/m² dos veces al día.

Lonafarnib demostró potencial teratogénico a exposiciones clínicamente relevantes en conejos en ausencia de toxicidad materna y se observó aumento de la incidencia de malformaciones y variaciones en el desarrollo esquelético fetal a la dosis estudiada más baja, de 10 mg/kg/día, que corresponde a un nivel de exposición inferior al observado en seres humanos a la dosis de 150 mg/m² dos veces al día. Se observó toxicidad materna con ≥ 40 mg/kg/día y toxicidad tanto materna como embriofetal, incluidos abortos, decoloración de la orina, pérdida de peso corporal, aumento de las pérdidas postimplantación y disminución del peso corporal fetal, con 120 mg/kg/día, lo que corresponde a exposiciones mayores que las observadas en humanos (aproximadamente 2 y 25 veces la exposición en seres humanos con 150 mg/m² dos veces al día, respectivamente). En ratas, lonafarnib no tuvo efectos adversos en las generaciones F1 y F2 en un estudio de desarrollo pre y postnatal. Lonafarnib se excreta en la leche tras la administración oral en ratas lactantes, con una relación media entre la concentración en la leche y el plasma de 1,5 a las 12 horas.

En general, lonafarnib no representa un problema genotóxico según los resultados de los ensayos *in vitro*, incluidos los ensayos de mutación bacteriana inversa y un ensayo de aberración cromosómica en el que se utilizan linfocitos de sangre periférica humana. En el ensayo de micronúcleos de hueso de ratón *in vivo*, lonafarnib no fue genotóxico a dosis de hasta 50 y 60 mg/kg/día (inyección intraperitoneal) en ratones macho y hembra, respectivamente. Sin embargo, estos niveles de dosis son inferiores a la dosis clínica relevante.

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de lonafarnib.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Povidona
Poloxámero
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula

Gelatina (E 171)
Dióxido de titanio
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Óxido de hierro rojo (E 172) (solo cápsulas de 75 mg)
Lecitina de girasol (E 322)

Tinta negra

Goma laca
Óxido de hierro negro (E 172)
Propilenglicol
Solución de amoníaco
Hidróxido de potasio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de HDPE, que contiene desecante en un recipiente y cápsulas, con sello de inducción y tapón de polipropileno. Envase de 30 cápsulas duras.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Pacientes que no pueden tragar las cápsulas enteras

Si las cápsulas no se pueden tragar enteras, estas se pueden abrir y mezclar su contenido con zumo de naranja.

Paso 1: Con un vaso de medicamento limpio, mida 5 ml o 10 ml de zumo de naranja. Puede optar por utilizar 5 ml o 10 ml de zumo de naranja.

Paso 2: Vierta el zumo de naranja medido en el **Paso 1** en un vaso limpio.

Paso 3: Sujete una cápsula encima del vaso que contiene el zumo de naranja. Sujete la cápsula entre el pulgar y el índice por ambos lados. Gire suavemente y separe la cápsula.

Paso 4: Vacíe el contenido de la cápsula directamente en el vaso que contiene el zumo de naranja.

Paso 5: Con una cuchara limpia, mezcle bien el contenido de la cápsula y el zumo de naranja. Si solo se va a tomar 1 cápsula, vaya al **Paso 7**. Si se van a tomar 2 cápsulas, continúe con el **Paso 6**.

Paso 6: Si se van a tomar 2 cápsulas, repita los pasos 1 a 5 para la segunda cápsula. Después de finalizar, vaya a los **Pasos 7, 8 y 9**.

Paso 7: Tome toda la mezcla con alimentos en los 10 minutos siguientes a su preparación. Cada dosis se debe mezclar y consumir en 10 minutos. La mezcla solo se debe preparar en el momento en que se vaya a consumir.

Paso 8: Enjuague el vaso de medicamento utilizado para medir el zumo de naranja y llénelo con 5 ml de agua por cada cápsula mezclada con zumo de naranja.

Paso 9: Vierta el agua medida en el **Paso 8** en el vaso utilizado para mezclar Zokinvy y el zumo de naranja. Agite suavemente el agua por todo el vaso. Tómese el agua.

Pacientes con una superficie corporal de entre 0,30 m² y 0,38 m², pacientes que toman Zokinvy y un inhibidor débil de la CYP3A y que experimentan toxicidades persistentes o pacientes con un polimorfismo disfuncional de CYP3A4 que precisen una dosis diaria reducida de 50 mg o menos

Los pacientes con una superficie corporal de entre 0,30 m² y 0,38 m² precisan una dosis diaria de 75 mg (37,5 mg dos veces al día). Algunos pacientes que toman Zokinvy de forma concomitante con un inhibidor débil de la CYP3A y experimentan efectos adversos persistentes o pacientes con un polimorfismo disfuncional de CYP3A4 pueden precisar una dosis diaria de 50 mg (25 mg dos veces al día). En estos casos, se deberá mezclar una cápsula de Zokinvy de 75 mg o 50 mg con 10 ml de zumo de naranja para obtener la dosis adecuada. Solo se consumirá la mitad de la mezcla de 10-ml, lo que produce una dosis de 25 mg o 37,5 mg.

Paso 1: Utilice un vaso de medicamento limpio y llénelo con 10 ml de zumo de naranja.

Paso 2: Vierta el zumo de naranja medido en el **Paso 1** en un vaso limpio para mezclar.

Etapa 3: Dependiendo de las instrucciones de su médico, sujete una cápsula de Zokinvy 75 mg o 50 mg encima del vaso que contiene el zumo de naranja. Sujete la cápsula entre el pulgar y el índice por ambos lados. Gire suavemente y separe la cápsula.

Paso 4: Vacíe el contenido de la cápsula directamente en el vaso que contiene el zumo de naranja.

Paso 5: Con una cuchara limpia, mezcle bien el contenido de la cápsula y el zumo de naranja.

Paso 6: Vierta 5 ml del zumo de naranja y la mezcla del vaso de mezclado en un vaso de medicamentos limpio.

Paso 7: Tómese la mezcla de 5 ml con alimentos y en los 10 minutos siguientes a su preparación. Cada dosis se debe mezclar y consumir en 10 minutos. La mezcla solo se debe preparar en el momento en que se vaya a consumir.

Paso 8: Llene con 5 ml de agua el vaso de medicamento utilizado para consumir la mezcla.

Paso 9: Agite suavemente el agua por todo el vaso de medicamento. Tómese el agua.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18 julio 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RESPECTO A UN USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de la empresa responsable de la liberación del producto

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunner Straße 63/18-19
A-1230 Viena
Austria

Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 3142
6604 LV, Wijchen
Países Bajos

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio observacional posautorización de seguridad (EPAS): con el fin de caracterizar mejor la seguridad, la eficacia y la calidad de vida relacionada con la salud de Zokinvy en pacientes con síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford y laminopatías progeroides con déficit de procesamiento, el TAC presentará los resultados de un estudio prospectivo de cohortes observacional basado en un registro.	Se presentarán informes de estudios anuales junto con la reevaluación anual.

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA (ZOKINVY 50 mg)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zokinvy 50 mg cápsulas duras
lonafarnib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 50 mg de lonafarnib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No ingerir el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1660/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Zokinvy 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO– INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**ETIQUETA DEL FRASCO (ZOKINVY 50 mg)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zokinvy 50 mg cápsulas duras
lonafarnib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 50 mg de lonafarnib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No ingerir el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1660/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO- INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA (ZOKINVY 75 mg)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zokinvy 75 mg cápsulas duras
lonafarnib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 75 mg de lonafarnib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIAS ESPECIALES DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No ingerir el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1660/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Zokinvy 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO– INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO (75 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zokinvy 75 mg cápsulas duras
lonafarnib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 75 mg de lonafarnib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIAS ESPECIALES DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No ingerir el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1660/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO– INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Zokinvy 50 mg cápsulas duras

Zokinvy 75 mg cápsulas duras

lonafarnib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Zokinvy y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zokinvy
3. Cómo tomar Zokinvy
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zokinvy
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zokinvy y para qué se utiliza

Qué es Zokinvy

Zokinvy contiene el principio activo lonafarnib.

Para qué se utiliza Zokinvy

Este medicamento se utiliza para el tratamiento de pacientes a partir de los 12 meses de edad con los siguientes trastornos raros:

- Síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford
- Laminopatías progeroides con deficiencia de procesamiento

Estas enfermedades están causadas por cambios en los genes necesarios para producir determinadas proteínas. Las versiones normales de estas proteínas ayudan a mantener las células fuertes y estables. Sin embargo, los genes alterados causan una acumulación de formas dañinas de las proteínas, llamadas progerina o proteínas similares a la progerina. Estas proteínas dañinas causan un daño celular que se parece a los efectos del envejecimiento.

Cómo actúa Zokinvy

Zokinvy actúa ayudando a reducir la acumulación de la progerina o las proteínas similares a la progerina que son dañinas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zokinvy

No tome Zokinvy

- si es alérgico al lonafarnib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- con medicamentos que se sabe que son inhibidores potentes de la CYP3A (que pueden reducir la degradación de Zokinvy en el organismo, dando lugar a más efectos adversos, ver Otros medicamentos y Zokinvy, más adelante);
- con el medicamento midazolam;
- con los medicamentos atorvastatina, lovastatina, simvastatina;
- si sufre insuficiencia hepática grave.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Zokinvy.

Informe a su médico inmediatamente si:

- tiene más de 10 años. Los resultados del tratamiento pueden variar en función de la edad a la que empiece a tomar Zokinvy.
- tiene vómitos o diarrea persistentes y pérdida prolongada del apetito o del peso (ver sección 4);
- empieza a tomar el medicamento antidiarreico loperamida. Debido a la interacción entre Zokinvy y loperamida, será importante que su médico le proporcione directrices de administración y que supervise su uso de este medicamento;
- se va a someter a una intervención quirúrgica. Con Zokinvy no debe utilizar midazolam, un medicamento que se usa habitualmente durante la cirugía. Su médico puede darle instrucciones para esta situación;
- experimenta un aumento de los niveles de enzimas hepáticas, como demuestran los análisis de sangre. Su médico debe controlar la función de su hígado mientras toma este medicamento;
- presenta algún síntoma de problemas renales. Su médico debe controlar la función de su riñón mientras toma este medicamento;
- experimenta algún cambio visual nuevo. Su médico debe vigilar su visión y su salud ocular mientras toma este medicamento;
- está tomando un medicamento que es un inductor moderado o potente de la CYP3A. Se deben evitar estos tipos de medicamentos (ver Otros medicamentos y Zokinvy, más adelante);
- está tomando un medicamento que es un inhibidor moderado del CYP3A. Se deben evitar estos tipos de medicamentos (ver Otros medicamentos y Zokinvy, más adelante);
- presenta un polimorfismo disfuncional conocido de CYP3A4.
- tiene un síndrome progeroide causado por una mutación en un gen distinto de *LMNA* o *ZMPSTE24* y que no causan la acumulación de las proteínas nocivas llamadas progerina o proteínas similares a la progerina. No se espera que Zokinvy sea eficaz para estos tipos de síndromes progeroides. Entre los ejemplos de síndromes progeroides para los que no se espera que Zokinvy aporte beneficios están el síndrome de Werner, el síndrome de Bloom, el síndrome de Rothmund–Thomson, el síndrome de Cockayne, el xeroderma pigmentoso, la tricotiodistrofia y la ataxia-telangiectasia.

Niños

No administrar este medicamento a niños menores de 12 meses de edad, ya que no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Zokinvy

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos pueden interactuar con Zokinvy cuando se toman juntos. Los siguientes medicamentos no se deben combinar con Zokinvy:

- medicamentos que son inhibidores potentes de la CYP3A (pueden reducir la degradación de Zokinvy en el organismo, dando lugar a más efectos adversos; pregunte a su farmacéutico o médico si alguno de sus otros medicamentos es de este tipo);
- medicamentos que son inhibidores débiles o moderados de la CYP3A (pueden reducir la degradación de Zokinvy en el organismo, dando lugar a más efectos adversos; pregunte a su farmacéutico o médico si alguno de sus otros medicamentos es de este tipo). Su médico puede reducir temporalmente la dosis de Zokinvy mientras toma un inhibidor débil o moderado de la CYP3A;
- midazolam (se utiliza para tratar convulsiones y para procedimientos quirúrgicos; informe a su médico de que está tomando Zokinvy si tiene intención de someterse a una intervención quirúrgica);
- atorvastatina, lovastatina o simvastatina (utilizados para reducir el colesterol en sangre);
- medicamentos que son inductores potentes, moderados o débiles de la CYP3A (pueden aumentar la degradación de Zokinvy en el organismo, haciendo que el medicamento sea menos eficaz; pregunte a su farmacéutico o médico si alguno de sus otros medicamentos es de este tipo);
- loperamida (utilizada para tratar la diarrea). La dosis de loperamida no debe superar 1 mg al día. Los niños menores de 2 años no deben tomar loperamida;
- metformina (utilizada para tratar la diabetes de tipo 2);
- medicamentos que son sustratos de la CYP2C19 (pregunte a su farmacéutico o médico si alguno de sus otros medicamentos es de este tipo). Si debe tomar un sustrato de la CYP2C19, es posible que su médico tenga que ajustar la dosis del sustrato de la CYP2C19 y realizar una vigilancia más estrecha de sus efectos adversos;
- Hierba de San Juan o productos que contienen hierba de San Juan (un medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión leve);
- medicamentos que son sustratos de la glucoproteína P (pregunte a su farmacéutico o médico si alguno de sus otros medicamentos es de este tipo). Si debe tomar un sustrato de glucoproteína P, es posible que su médico tenga que ajustar su dosis del sustrato de glucoproteína P y realizar una vigilancia más estrecha de sus efectos adversos;
- medicamentos que son sustratos de OCT1 (pregunte a su farmacéutico o médico si alguno de sus otros medicamentos es de este tipo);
- anticonceptivos orales.

Toma de Zokinvy con alimentos y bebidas

No tome Zokinvy con alimentos o bebidas que contengan pomelo, arándanos rojos, granadas o naranja (amarga) de Sevilla (como la mermelada de naranja). Los alimentos o bebidas que contienen estas frutas pueden aumentar los efectos adversos de Zokinvy.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Zokinvy no se ha probado en mujeres embarazadas.

No se recomienda el uso de Zokinvy durante el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Zokinvy y durante al menos 1 semana después de la última dosis. Los varones con parejas femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Zokinvy y durante al menos 3 meses después de la última dosis. Añada un método anticonceptivo de barrera si se utilizan esteroides sistémicos para la anticoncepción.

Se desconoce si Zokinvy pasa a la leche materna y podría afectar a un bebé lactante. Si desea dar el pecho a su hijo, comente primero con su médico los beneficios y los posibles riesgos de hacerlo o de interrumpir el tratamiento con Zokinvy.

Todavía no se conoce si este medicamento afecta a la fertilidad en hombres o mujeres.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Zokinvy sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Puede aparecer fatiga tras la administración de Zokinvy.

Zokinvy contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo tomar Zokinvy

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

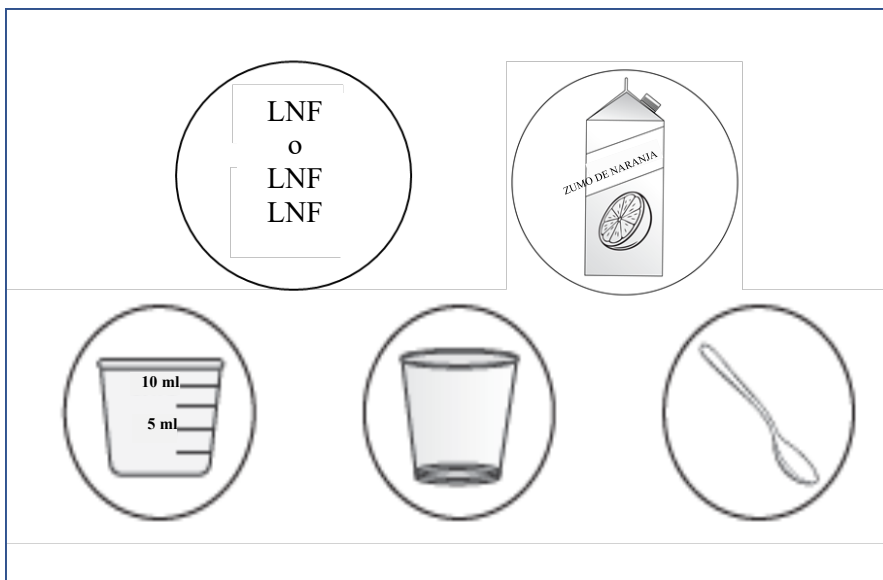
- Zokinvy se toma como 1 o 2 cápsulas dos veces al día, en un intervalo aproximado de 12 horas (por la mañana y por la noche), con alimentos. La dosis de Zokinvy se basa en su estatura y su peso.
- Su médico calculará la dosis inicial adecuada de Zokinvy para usted. Esto puede significar tomar cápsulas de diferentes concentraciones para obtener la cantidad correcta. Después de 4 meses de tratamiento con Zokinvy, su médico podría aumentarle la dosis.
- Asegúrese de saber cuántas cápsulas necesita tomar a cada dosis y la concentración de cada cápsula que necesita. Pida a su médico, farmacéutico o enfermero que lo anote (incluyendo el color de la(s) cápsula(s) que se debe(n) tomar para cada dosis).
- Tome las cápsulas con alimentos, haciéndolas pasar con suficiente agua para ayudarle a tragarlas. La toma de Zokinvy con alimentos puede ayudar a reducir los efectos adversos.

Si no puede tragar una cápsula de Zokinvy entera

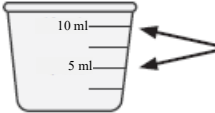



- Si no puede tragar una cápsula de Zokinvy entera, siga las siguientes instrucciones para mezclar el contenido de la cápsula con zumo de naranja.



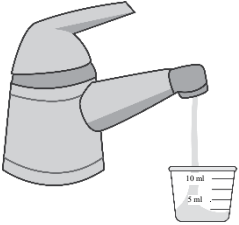

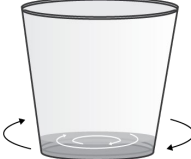
Qué necesita para mezclar Zokinvy con zumo de naranja

- Mezcle una dosis nueva de Zokinvy para cada uso.
- Separe el número adecuado de cápsulas de Zokinvy para su dosis. Coloque la cápsula o cápsulas sobre una superficie plana y limpia.
- Utilice solo zumo de naranja. No utilice otras bebidas para mezclar Zokinvy.
- Un vaso de medicamento limpio con niveles de medición de 5 ml y 10 ml.
- Un vaso limpio para cada cápsula de Zokinvy que se vaya a mezclar.
- Una cuchara limpia para agitar la mezcla.



Cómo mezclar Zokinvy con el zumo de naranja

<p>Paso 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> Con un vaso de medicamentos limpio, mida 5 ml o 10 ml de zumo de naranja. Puede optar por utilizar 5 ml o 10 ml de zumo de naranja. 	
<p>Paso 2:</p> <p>Vierta el zumo de naranja medido en el Paso 1 en un vaso limpio.</p>	
<p>Etapa 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sujete una cápsula de Zokinvy encima del vaso que contiene el zumo de naranja. Sujete la cápsula entre el pulgar y el índice por ambos lados. Gire suavemente y separe la cápsula. 	
<p>Paso 4:</p> <p>Vacíe todo el contenido de la cápsula en el vaso que contiene el zumo de naranja.</p>	

<p>Paso 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> Con una cuchara limpia, mezcle bien el contenido de la cápsula y el zumo de naranja. Si solo se va a tomar 1 cápsula, vaya al Paso 7. Si se van a tomar 2 cápsulas, continúe con el Paso 6. 	
<p>Paso 6:</p> <ul style="list-style-type: none"> Si se van a tomar 2 cápsulas, repita los Pasos 1 a 5 para la segunda cápsula. Una vez mezclada la segunda cápsula, las 2 partes se pueden combinar en un solo vaso o dejar en 2 vasos. Después de finalizar, vaya a los Pasos 7, 8 y 9. 	
<p>Paso 7:</p> <p>Tómese toda la mezcla de Zokinvy:</p> <ul style="list-style-type: none"> con alimentos; en los 10 minutos siguientes a la preparación. <p>Cada dosis se debe mezclar y consumir en 10 minutos. La mezcla solo se debe preparar en el momento en que se vaya a consumir.</p>	<p>TOMAR EN 10 minutos</p> 
<p>Paso 8:</p> <p>Enjuague el vaso de medicamento utilizado para medir el zumo de naranja y llénelo con 5 ml de agua por cada cápsula mezclada con zumo de naranja.</p>	
<p>Paso 9:</p> <ul style="list-style-type: none"> Vierta el agua medida en el Paso 8 en el vaso utilizado para mezclar el Zokinvy y el zumo de naranja (a). Agite suavemente el agua por todo el vaso (b). Tómese el agua. 	<p>(a)</p> 
	<p>(b)</p> 

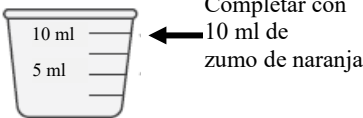
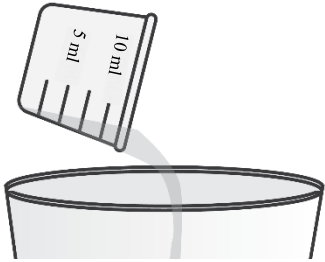
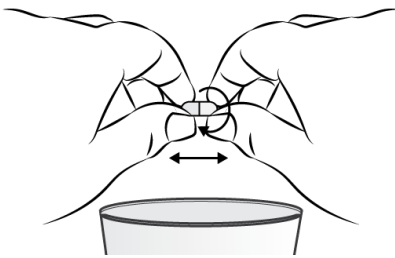

Pacientes que inician el tratamiento con Zokinvy con una superficie corporal de entre 0,30 m² y 0,38 m², pacientes que toman un inhibidor débil del CYP3A de forma concomitante con Zokinvy y experimentan


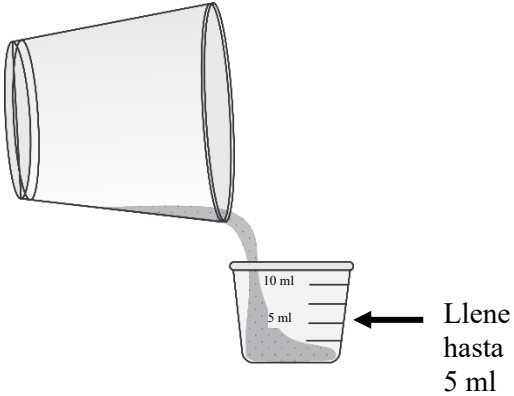

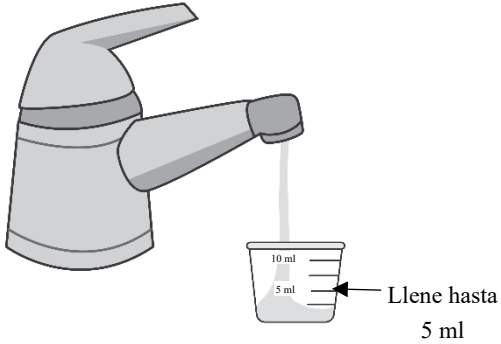
efectos adversos persistentes y pacientes con un polimorfismo disfuncional del CYP3A4 que precisa una dosis diaria reducida inferior o igual a 50 mg

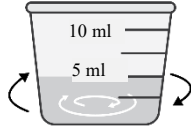
Antes de empezar a mezclar Zokinvy con zumo de naranja, lea Qué necesita para mezclar Zokinvy con zumo de naranja.

En pacientes con una superficie corporal de entre 0,30 m² y 0,38 m², la dosis inicial diaria de Zokinvy es de 75 mg (37,5 mg dos veces al día con alimentos). Prepare cada dosis antes de tomársela mezclando una cápsula de 75 mg con 10 ml de zumo de naranja. Se consumirá la mitad de la mezcla de 10 ml.

En el caso de los pacientes que tomen Zokinvy y un inhibidor débil del CYP3A y experimenten efectos adversos persistentes o un polimorfismo disfuncional del CYP3A4, su médico podría reducir su dosis diaria de Zokinvy en un 50 %. Prepare cada dosis antes de tomársela. Si su dosis diaria reducida es de 50 mg (25 mg dos veces al día), mezcle el contenido de una cápsula de 50 mg en 10 ml de zumo de naranja. Se consumirá la mitad de la mezcla de 10 ml. Por lo general, 14 días después de finalizar el tratamiento con el inhibidor débil del CYP3A o tras la finalización de sus efectos adversos, su médico aumentará la dosis hasta su nivel anterior. Su médico le dará orientaciones específicas.

<p>Paso 1:</p> <p>Utilice un vaso de medicamento limpio y llénelo con 10 ml de zumo de naranja.</p>	
<p>Paso 2:</p> <p>Vierta el zumo de naranja medido en Paso 1 en un vaso limpio para mezclar.</p>	
<p>Paso 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dependiendo de las instrucciones de su médico, sujete una cápsula de Zokinvy 75 mg o 50 mg encima de la taza que contiene el zumo de naranja. Sujete la cápsula entre el pulgar y el índice por ambos lados. Gire suavemente y separe la cápsula. 	
<p>Paso 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> Vacíe todo el contenido de la cápsula en el vaso que contiene el zumo de naranja. 	

<p>Paso 5:</p> <p>Con una cuchara limpia, mezcle bien el contenido de la cápsula y el zumo de naranja.</p>	
<p>Paso 6:</p> <p>Vierta 5 ml del zumo de naranja y la mezcla de Zokinvy del vaso de mezclado en un vaso de medicamentos limpio.</p>	
<p>Paso 7:</p> <p>Tómese la mezcla de 5 ml de Zokinvy y zumo de naranja del vaso de medicamentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • con alimentos • en los 10 minutos siguientes a la preparación <p>Cada dosis se debe mezclar y consumir en 10 minutos. La mezcla solo se debe preparar en el momento en que se vaya a consumir.</p>	<p>TOMAR EN 10 minutos</p> 
<p>Paso 8:</p> <p>Llene con 5 ml de agua el vaso de medicamentos utilizado para consumir la mezcla de Zokinvy y zumo de naranja.</p>	

<p>Paso 9:</p> <p>Mueva suavemente el agua por todo el vaso de medicamentos. Tómese el agua.</p>	
---	---

Beba mucha agua mientras toma Zokinvy

Es importante beber mucha agua y otros líquidos mientras se toma Zokinvy. Esto puede ayudar a reducir los problemas relacionados con la diarrea o los vómitos.

Pregunte a su médico la cantidad de agua u otros líquidos que debe beber cada día.

Su médico le explicará qué líquidos puede beber para asegurarse de que ingiere la cantidad correcta de líquidos cada día.

No tome alimentos ni bebidas que contengan pomelo, arándanos, granadas o naranjas de Sevilla (conocidas como naranjas agrias o amargas).

Si toma más Zokinvy del que debe

Si toma más cápsulas de las que debe, deje de tomar el medicamento y póngase en contacto con su médico.

Si olvidó tomar Zokinvy

Si olvidó tomar una dosis y quedan 8 horas o más hasta la siguiente dosis prevista, tome la dosis olvidada lo antes posible con algún alimento. Si quedan menos de 8 horas antes de la siguiente dosis programada, omita la dosis olvidada y vuelva a tomar Zokinvy en la siguiente dosis programada.

Si interrumpe el tratamiento con Zokinvy

No deje de tomar Zokinvy sin consultar a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Efectos adversos graves. Informe a su médico inmediatamente si:

- tiene náuseas, vómitos o diarrea persistentes que provocan pérdida de apetito, pérdida de peso o deshidratación. Los vómitos o la diarrea son muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) y pueden provocar deficiencias electrolíticas que requieren atención médica. Su médico podría vigilar su peso, su apetito y la cantidad que come y bebe para ayudar a detectar cualquiera de estos posibles problemas electrolíticos.

Informe a su médico inmediatamente si advierte alguno de los efectos adversos graves mencionados anteriormente.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- aumento de las enzimas hepáticas observado en los análisis de sangre, lo que indica tensión en el hígado
- dolor de estómago
- cansancio
- estreñimiento
- infecciones de los senos nasales u otras infecciones del tracto respiratorio superior
- disminución de la hemoglobina observada en los análisis de sangre
- disminución del bicarbonato demostrada por los análisis de sangre

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- dolor corporal, incluidos dolor de espalda y dolor en las extremidades
- fiebre
- disminución de los niveles de sodio, potasio, albúmina y creatinina, demostrada mediante análisis de sangre
- aumento de los niveles de magnesio demostrado por los análisis de sangre
- tos
- flatulencia
- erupción cutánea
- prurito (picor de piel)
- isquemia cerebral (accidente cerebrovascular)
- dolor de cabeza
- secreción nasal
- congestión nasal (nariz taponada)
- hemorragia nasal
- dolor de garganta
- depresión
- pústula oral (llagas en la boca)
- hinchazón dolorosa en forma de forúnculo cerca del ano (absceso perirrectal)
- neumonía
- gripe
- disminución de los recuentos de células sanguíneas (como el recuento de glóbulos blancos) demostrada por los análisis de sangre
- cosquilleo en manos y pies
- mareos
- irritación, inflamación o úlceras en el intestino grueso (colitis)
- indigestión (puede incluir sensación de hinchazón, molestias, sensación de estar demasiado lleno o de gases)
- inflamación del revestimiento del estómago (gastritis)
- hemorragia del intestino grueso, el recto o el ano
- piel seca
- oscurecimiento de la piel (hiperpigmentación)
- dolor de pecho
- escalofríos
- fractura dental

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zokinvy

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el frasco después de CAD. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zokinvy

- El principio activo es lonafarnib
Zokinvy 50 mg cápsulas duras: cada cápsula contiene 50 mg de lonafarnib.
Zokinvy 75 mg cápsulas duras: cada cápsula contiene 75 mg de lonafarnib.
- Los demás componentes son:
Contenido de la cápsula: croscarmelosa sódica (ver sección 2 «Zokinvy contiene sodio»), estearato de magnesio, poloxámero, povidona y sílice coloidal anhidra
Cubierta de la cápsula:
Zokinvy 50 mg cápsulas duras: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y lecitina de girasol
Zokinvy 75 mg cápsulas duras: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y lecitina de girasol
Tinta de impresión: goma laca, óxido de hierro negro

Aspecto del producto y contenido del envase

Zokinvy 50 mg cápsulas duras son cápsulas duras opacas de color amarillo, marcadas con «LNF» y «50» en tinta negra.

Zokinvy 75 mg cápsulas duras son cápsulas duras opacas de color naranja claro, marcadas con «LNF» y «75» en tinta negra.

El envase de frasco contiene 30 cápsulas duras y un desecante. El desecante se encuentra en un recipiente y este se incluye en el frasco, que contiene las cápsulas.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunner Straße 63/18-19
A-1230 Viena
Austria

Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 3142
6604 LV, Wijchen
Países Bajos

Fecha de la última revisión de este prospecto: MES AÑO

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales».

Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de esta enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.