

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zokinvy 50 mg kõvakapslid

Zokinvy 75 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Zokinvy 50 mg kõvakapslid

Üks kapsel sisaldab 50 mg lonafarniibi.

Zokinvy 75 mg kõvakapslid

Üks kapsel sisaldab 75 mg lonafarniibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel)

Zokinvy 50 mg kõvakapslid

Suurus 4 kõvakapsel (5 mm × 14 mm), läbipaistmatu kollane, millele on mustaga trükitud „LNF“ ja „50“.

Zokinvy 75 mg kõvakapslid

Suurus 3 kõvakapsel (6 mm × 16 mm), läbipaistmatu heleoranž, millele on mustaga trükitud „LNF“ ja „75“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zokinvy on näidustatud 12 kuu vanuste ja vanemate patsientide raviks, kellel on geneetiliselt kinnitatud Hutchinsoni-Gilfordi progeeria sündroomi diagnoos või puudulikust töötlemisest tingitud progeroidne laminopaatia, mis on seotud kas heterosügootse *LMNA*-mutatsiooniga ja progeriinitaolise valgu akumulierumisega või homosügootse või liitheterosügootse *ZMPSTE24*-mutatsiooniga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ainult kinnitatud progeroidsete sündroomidega või harvaesinevate geneetiliste metaboolsete sündroomidega patsientide ravis kogenud arst.

Annustamine

Algannus

Kõigil näidustustel on soovitatav algannus 115 mg/m² kaks korda ööpäevas. Kliinilistes uuringutes kasutati Du Bois' valemit ja seda tuleb kasutada annustamisel kehapindala arvutamiseks. Kõik ööpäevased koguannused tuleb ümardada lähima 25 mg täisannuseni ja jagada kaheks võrdseks või peaaegu võrdseks annuseks (vt tabel 1). Annused tuleb võtta ligikaudu 12-tunnise vahega (hommikul ja õhtul).

Tabel 1. Soovitatav algannus ja manustamisskeem 115 mg/m² kehapindala põhisel annustamisel

Kehapindala (m ²)	Ööpäevane koguannus ümardatuna lähima 25 mg-ni	Hommikune annus kapsli(te) arv		Õhtune annus kapsli(te) arv	
		lonafarniib 50 mg	lonafarniib 75 mg	lonafarniib 50 mg	lonafarniib 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	

* Patsientidele kehapindalaga 0,30...0,38 m² tuleb 75 mg kapsli sisu segada 10 ml pehme toiduga (vt „Manustamisviis“). Selline annus valmistatakse ja võetakse kaks korda ööpäevas (vt lõik 6.6).

Säilitusannus

Pärast 4-kuulist ravi algannusega 115 mg/m² kaks korda ööpäevas tuleb annust suurendada säilitusannuseni 150 mg/m² kaks korda ööpäevas (hommikul ja õhtul). Kõik ööpäevased koguannused tuleb ümardada lähima 25 mg täisannuseni ja jagada kaheks võrdseks või peaaegu võrdseks annuseks (vt tabel 2).

Tabel 2. Soovitatav säilitusannus ja manustamisskeem 150 mg/m² kehapindala põhisel annustamisel

Kehapindala (m ²)	Ööpäevane koguannus ümardatuna lähima 25 mg-ni	Hommikune annus kapsli(te) arv		Õhtune annus kapsli(te) arv	
		lonafarniib 50 mg	lonafarniib 75 mg	lonafarniib 50 mg	lonafarniib 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

Vahelejäänud annus

Kui annus jääb vahele, tuleb see võtta niipea kui võimalik, kuni 8 tundi enne järgmist ettenähtud annust koos toiduga. Kui järgmise ettenähtud annuseni on jäänud alla 8 tunni, tuleb vahelejäänud annus vahele jätta ja jätkata annustamisskeemi järgmise plaanitud annusega.

Patsiendid, kes võtavad algannuse 115 mg/m² ja kelle kehapindala on 0,30...0,38 m²

Patsiendid peavad saama ööpäevase annuse 75 mg (37,5 mg kaks korda ööpäevas). 75 mg kapsli sisu tuleb segada 10 ml pehme toiduga (vt „Manustamisviis“). Selline annus valmistatakse ja võetakse kaks korda ööpäevas (vt lõik 6.6).

Annuse kohandamine patsientidel, kellel on püsiv oksendamine ja/või kõhulahtisus, mis põhjustab dehüdratsiooni või kaalulangust

Patsientidel, kes on suurendanud annust 150 mg-ni/m² kaks korda ööpäevas ning kellel on korduvad oksendamise ja/või kõhulahtisuse episoodid, mis põhjustavad dehüdratsiooni või kaalulangust (vt lõik 4.4), võib annust vähendada algannuseni 115 mg/m² kaks korda ööpäevas. Kõik ööpäevased annused tuleb ümardada lähima 25 mg täisannuseni ja jagada kaheks võrdseks või peaaegu võrdseks annuseks (vt tabel 1).

Dehüdratsiooni või kaalulangust põhjustava oksendamise ja/või kõhulahtisuse ennetamine või ravi
Oksendamise ja/või kõhulahtisuse ennetamiseks või raviks võib kaaluda oksendamise ja/või kõhulahtisuse vastase ravimi kasutamist (vt lõik 4.4).

Annuse kohandamine patsientidel, kes saavad juba ravi mõõduka CYP3A inhibiitoriga (vt lõik 4.5)
Kui lonafarniib lisatakse olemasolevale raviskeemile, milles on mõõdukas CYP3A inhibiitor, võib olla põhjendatud kasutada väiksemat lonafarniibi algannust. Kui samal ajal võetava mõõduka CYP3A inhibiitori manustamine katkestatakse, võib lonafarniibi annust suurendada (kehapindala põhine annustamine).

Annuse kohandamine teadaoleva CYP3A4 düsfunktsionaalse polümorfismiga patsientidel
Patsiendi ööpäevast lonafarniibi annust tuleb vähendada 50% ja vähendatud ööpäevane annus tuleb jagada kaheks võrdseks annuseks. Iga annus tuleb ümardada lähima 25 mg täisannuseni. Annustamisskeem on kas 25 mg kaks korda ööpäevas, 50 mg kaks korda ööpäevas või 75 mg kaks korda ööpäevas. Näiteks patsiendid, kelle ööpäevast annust on vähendatud 50 mg-ni (25 mg kaks korda ööpäevas), peavad segama 50 mg lonafarniibi kapsli sisu 10 ml pehme toiduga (vt „Manustamisviis“). Pool segust (5 ml või 1 teelusikatäis), mis võrdub 25 mg lonafarniibi annusega tuleb manustada. Järele jäänud segu tuleb ära visata ja igaks manustamiseks tuleb valmistada uus annus (vt lõik 6.6). Soovitav on jälgida QTc-intervalli.

Annuse kohandamine patsientidel, kes vajavad parenteraalset midasolaami kirurgiliseks protseduuriks
Midasolaami samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Patsiendid, kes vajavad kirurgiliseks protseduuriks parenteraalset midasolaami, peavad katkestama lonafarniibi võtmise 14 päeva enne ja 2 päeva pärast midasolaami manustamist.

Kindlad koostoimed toidu ja joogiga

Lonafarniibi ei tohi võtta koos toidu või mahlaga, mis sisaldab greipi, jõhvikaid, granaatõuna või pomerantsi (nt apelsinimarmelaad), mida nimetatakse ka hapu- või mõruapelsiniks (vt lõik 4.5). Lonafarniibi võtmine koos neid puuvilju või puuviljamahlu sisaldava toidu või joogiga võib suurendada lonafarniibiga seotud kõrvaltoimeid.

Annuse kohandamine patsientidel, kellel on QTc-intervalli pikenemine

Enne lonafarniibiga ravi alustamist tuleb teha elektrokardiogramme (EKG) ja neid ravi ajal lonafarniibiga jälgida (vt lõik 4.4). Patsientidel, kelle QTc-intervallid on ≥ 500 ms, tuleb ravi lonafarniibiga katkestada, kuni pärast korduvaid EKG-uuringuid on normaalsed QTc-intervallid taastunud. Seejärel tuleb lonafarniibi kasutamist jätkata sama annusega. Kui patsientide korduval EKG-uuringul on täheldatud QTc-intervallid ≥ 500 ms, tuleb kaaluda ravi lõpetamist lonafarniibiga.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustusega patsiendid

Kerge või mõõduka maksakahjustusega (vastavalt Child-Pugh' klass A või B) patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Lonafarniib on vastunäidustatud raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsientidele (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel ei ole lonafarniibi uuritud. Kuna lonafarniib ja metaboliit HM21 erituvad uriiniga ainult piiratud koguses, ei ole neerukahjustusega patsientidel vaja annust kohandada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Annustamine on sama täiskasvanutel ning 12 kuu vanustel ja vanematel lastel.

Lonafarniibi ohutus ja efektiivsus alla 12 kuu vanustel lastel ei ole tõendatud. Andmed puuduvad (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Lonafarniib on ainult suukaudseks kasutamiseks. Kapsel tuleb alla neelata tervelt. Kapslit ei tohi närida. Iga annus võetakse koos toiduga.

Patsientidele, kes ei suuda kapslit tervena alla neelata, on kapsli sisu apelsinimahla, purustatud banaani, jogurti ja mannapudruga segamise juhised lõigus 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või mis tahes muu farnesüültransferaasi klassi ensüümide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Samaaegne kasutamine koos tugevate CYP3A inhibiitoritega (vt lõik 4.5).

Peamiselt CYP3A4 metaboliseeritavate ravimite, näiteks midasolaami, atorvastatiini, lovastatiini ja simvastatiini samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5).

Raske maksakahjustusega patsiendid (Child-Pugh' klass C) (vt lõik 5.2).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Vanus ravi alguses

Ravi lonafarniibiga tuleb alustada kohe pärast diagnoosi. Kliinilised andmed näitavad, et Hutchinsoni-Gilfordi progeeria sündroomiga patsientidel, kes alustasid ravi 10-aastaselt või hiljem, on lonafarniibravi eeldatav kasulikkus elumusele väiksem võrreldes nooremalt ravi alustanud patsientidega (vt lõik 5.1).

Eakamatel patsientidel tuleb ravi alustamine lonafarniibiga tasakaalustada tekkinud kõrvalnähtudega (st oksendamine, iiveldus ja kõhulahtisus) ravi esimestel kuudel.

QTc-intervalli pikenemine

On näidatud, et lonafarniib pikendab tervetel täiskasvanud vabatahtlikel kontsentratsioonist sõltuvalt südame vatsakeste repolarisatsiooni mõõdetuna pinna-EKG-ga QTc-intervalli järgi. QTc-intervalli pikenemine suurendab *torsade de pointes*'i, muude tõsiste arütmiate ja äkksurma riski. Subterapeutilistel ekspositsioonidel on täheldatud QTc-intervalli pikenemist kuni 20 ms (vt lõik 5.1).

Selle leiu põhjal tuleb lonafarniibi kasutamist vältida patsientidel, kellel on anamneesis südamearütmiaid või *torsade de pointes*'i või äkksurma riski põhjustavad haigusseisundid, nagu pika QT-intervalli sündroom, sümptomaatiline bradükardia, hüpokaleemia, hüpomagneseemia või südame paispuudulikkus. Oluline QTc-intervalli pikenemine võib ilmneda lonafarniibi võtmisel koos tugevate CYP3A4 inhibiitorite või muude ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QTc-intervalli (vt lõik 4.5). See risk võib suurenedagi hüpokaleemia või hüpomagneseemia esinemise korral, mis suurendab veelgi eluohtlike arütmiate tekkimise võimalust.

Enne lonafarniibiga ravi alustamist tuleb hinnata EKG-sid ja elektrolüütide sisaldust seerumis ja jälgida neid kogu ravi ajal lonafarniibiga ning kohe korrigeerida kõik elektrolüütide tasakaalu häired.

Seedetrakti kõrvaltoimed ja dehüdratsioon

Teatatud on elektrolüütide tasakaalu häiretest (hüpermagneseemia, hüpokaleemia, hüponatreemia) (vt lõik 4.8). Seedetrakti kõrvaltoimete raskusastet tuleb hoolikalt jälgida, eriti ravi esimese 4 kuu jooksul. Seedetrakti kõrvaltoimete tekkimisel tuleb regulaarselt jälgida patsiendi kehakaalu, tarbitavate kalorite hulka ja vedeliku kogust. Mõnel juhul võib püsiv kõhulahtisus põhjustada hüповoleemiat, mida tuleb ravida infusiooni teel või suukaudselt.

Patsiente, kellel esineb kõhulahtisus ja keda ravitakse kõhulahtisuse vastase ravimi loperamiidiga, tuleb jälgida loperamiidi suurenenud ekspositsiooniga seotud kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.5).

Patsiendid, kes vajavad parenteraalset midasolaami kirurgiliseks protseduuriks

Lonafarniibi ja midasolaami samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5) äärmusliku sedatsiooni ja respiratoorse depressiooni suurenenud tekkeriski tõttu. Patsientidel, kes vajavad kirurgiliseks protseduuri anesteesia ajal midasolaami, tuleb ravi lonafarniibiga lõpetada 14 päeva enne ja 2 päeva pärast parenteraalse midasolaami manustamist.

Maksatalitluse kõrvalekalded

Teatatud on maksaensüümide, nt aspartaataminotransferaasi või alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemisest (vt lõik 4.8). Vähenenud maksatalitluse nähte ja sümptomeid tuleb hinnata korrapäraselt. Maksatalitlust tuleb mõõta kord aastas või maksatalitlushäire mis tahes nähu või sümptomi tekkimisel või süvenemisel.

Nefrotoksilisus

Kliinilise keemia ja uriinianalüüsi muutustega rottidel põhjustas lonafarniib nefrotoksilisust plasmakontsentratsioonidel, mis olid ligikaudu võrdsed inimese annusega (vt lõik 5.3). Vähenenud neerutalitluse nähte ja sümptomeid tuleb hinnata korrapäraselt. Neerutalitlust tuleb mõõta kord aastas või neerutalitlushäirega seotud mis tahes nähu või sümptomi tekkimisel või süvenemisel.

Reetina toksilisus

Lonafarniib põhjustas ahvidel kepikestest sõltuvat hämaras nägemise nõrgenemist plasmakontsentratsioonidel, mis olid ligikaudu võrdsed inimese annusega (vt lõik 5.3). Oftalmoloogiline hindamine tuleb teha kord aastas ja mis tahes uute nägemishäirete ilmnemisel ravi ajal.

Mõõdukate ja tugevate CYP3A indutseerijate samaaegne kasutamine

Mõõdukate ja tugevate CYP3A indutseerijate samaaegne kasutamine võib vähendada lonafarniibi efektiivsust ja neid tuleb vältida (vt lõik 4.5).

CYP3A inhibiitorite samaaegne kasutamine

Lonafarniibi ja tugevate CYP3A inhibiitorite samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Samaaegne kasutamine nõrkade CYP3A indutseerijatega

Samaaegne kasutamine nõrkade CYP3A indutseerijatega võib vähendada lonafarniibi efektiivsust ja seda tuleb vältida. Kui nende kasutamine on vältimatu, pole lonafarniibi annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.5).

Teadaolevate CYP3A4 düsfunktsionaalsete polümorfismidega patsiendid

Patsiendid, kellel on teadaolev CYP3A4 düsfunktsionaalne polümorfism, peavad alustama ravi 50% näidustatud annusega. On vaja jälgida QTc-intervalli (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Muud progeroidsed sündroomid

Lonafarniib pole eeldatavasti efektiivne muude geenide kui *LMNA* või *ZMPSTE24* mutatsioonidest tingitud progeroidsete sündroomide ja muude kui progeriinitaoliste valkude akumulumisega seotud laminopaatiate vastu. Lonafarniib ei ole eeldatavasti efektiivne järgmiste progeroidsete sündroomide ravis: Werner'i sündroom, Bloomi sündroom, Rothmundi-Thomsoni sündroom, Cockayne'i sündroom, *xeroderma pigmentosum*, trihotiodüstroofia ja ataksia-telangiiektaasia.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Zokinvy sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Lonafarniibi metaboliseerivad CYP3A4 ja 3A5 ning see on teadaolevalt ka mõõdukas CYP3A4 inhibiitor. Seega autoinhibeerib see oma metabolismi. Pärast mitut lonafarniibi annust (75 mg kaks korda ööpäevas 6 päeva jooksul) esineb võrreldes lonafarniibi üksikannusega (75 mg) ligikaudu 4-kordne C_{max} -i suurenemine. C_{max} -i ja AUC-väärtuste alusel oli toimeaine akumulatsioon tasakaalukontsentratsioonil ilmne. Sama kehtis lonafarniibi peamise metaboliidi kohta, kuid väiksemas suurusjärgus.

Teiste ravimite mõju lonafarniibile

Tugevad CYP3A inhibiitorid

Tervetel täiskasvanutel suurendas lonafarniibiga koosmanustatud tugev CYP3A inhibiitor ketokonasool (200 mg 5 annusena) lonafarniibi (50 mg üksikannus) vereplasma maksimumkontsentratsiooni (C_{max}) 3,7 korda ja kontsentratsiooni-aja kõveraallust pindala (AUC) 5,3 korda. See võib suurendada kõrvaltoimete tekkeriski. Seetõttu on lonafarniibi ja tugevate CYP3A inhibiitorite samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Mõõdukad CYP3A inhibiitorid

Mõõduka CYP3A4 inhibiitori flukonasooli (200 mg üks kord ööpäevas 4 päeva jooksul) lisamisel mitmeannuselisele lonafarniibi raviskeemile (75 mg kaks korda ööpäevas 6 päeva jooksul, seejärel manustatakse koos flukonasooliga 4 päeva jooksul) ei peeta lonafarniibi ekspositsiooni erinevusi kliiniliselt olulisteks (C_{max} ei muutu ja 1,2-kordne AUC muutus). Pärast mitme annuse lonafarniibi manustamist ei täheldatud raviskeemile mõõduka CYP3A4 inhibiitori flukonasooli lisamisel autoinhibitoorsele mõjule lisaks täiendavat inhibeerimist. Kuid lonafarniibi lisamisel olemasolevale mõõdukat CYP3A inhibiitorit hõlmavale raviskeemile tuleb olla ettevaatlik ning põhjendatud võib olla kasutada väiksemat algannust (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Nõrgad CYP3A inhibiitorid

Ravimitevahelisi koostoimete uuringuid nõrga CYP3A inhibiitoriga ei ole tehtud. Annuse kohandamine ei ole vajalik; kui aga samaaegsel kasutamisel koos nõrga CYP3A inhibiitoriga tekib püsiv toksilisus, tuleb lonafarniibi annust vähendada 50% ja soovitatav on jälgida QTc-intervalli (vt lõigud 4.2 ja 6.6).

Tugevad CYP3A indutseerijad

Lonafarniibi 50 mg suukaudse üksikannuse koosmanustamisel (koos ritonaviiri 100 mg suukaudse üksikannusega) pärast 600 mg rifampiini manustamist üks kord ööpäevas 8 päeva jooksul vähenes lonafarniibi $C_{\max}$ 12,5 korda ja AUC vähenes 50 korda, võrreldes ainult rifampiini manustamisega tervetele täiskasvanutele. Puuduvad efektiivsusandmed, mis tõendaksid, et lonafarniib on efektiivne koosmanustamisel tugeva CYP3A indutseerijaga. Seetõttu tuleb vältida lonafarniibi ja tugeva CYP3A indutseerija samaaegset kasutamist ning otsida muid ravivõimalusi (vt lõik 4.4).

Mõõdukad CYP3A indutseerijad

Koostoimete uuringuid mõõduka CYP3A indutseerijaga ei ole tehtud. Puuduvad efektiivsusandmed, mis tõendaksid, et lonafarniib on efektiivne samaaegsel kasutamisel koos mõõduka CYP3A indutseerijaga. Seetõttu tuleb vältida lonafarniibi ja mõõduka CYP3A indutseerija samaaegset kasutamist ning otsida muid ravivõimalusi (vt lõik 4.4).

Nõrgad CYP3A indutseerijad

Koostoimete uuringuid nõrga CYP3A indutseerijaga ei ole tehtud. Puuduvad efektiivsusandmed, mis tõendaksid, et lonafarniib on efektiivne samaaegsel kasutamisel koos nõrga CYP3A indutseerijaga. Seetõttu tuleb vältida lonafarniibi ja nõrga CYP3A indutseerija samaaegset kasutamist ning otsida muid ravivõimalusi (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Kui koosmanustamine nõrga CYP3A indutseerijaga on vältimatu, säilitage lonafarniibi praegune annus. Kui patsiendi annust ei ole veel suurendatud säilitusannuseni 150 mg/m² kaks korda ööpäevas, tuleb säilitada plaanitud annuse suurendamise aeg.

Toidud ja mahlad, mis mõjutavad lonafarniibi metabolismi

Greip, jõhvikad, granaatõun ja pomerants (*nt* apelsinimarmelaad), mida nimetatakse ka hapu- või mõruapelsiniks, inhibeerivad CYP3A süsteemi. Lonafarniibi võtmise ajal tuleb vältida neid puuvilju sisaldavate toitude või mahlade tarvitamist (vt lõik 4.2).

Lonafarniibi mõju teistele ravimitele

CYP3A4 substraadid

Lonafarniib on CYP3A4 inhibiitor. Lonafarniibi manustamisel koos CYP3A4 substraadi midasolaamiga tervetele täiskasvanud uuringus osalejatele suurendas mitmeannuseline lonafarniib (100 mg kaks korda ööpäevas 5 järjestikuse päeva jooksul) midasolaami (üks 3 mg suukaudne annus) $C_{\max}$ -i 2,8 korda ja AUC-d 7,4 korda. See koostoime suurendab seega äärmusliku sedatsiooni ja respiratoorse depressiooni tekkeriski. Seetõttu on lonafarniibi ja midasolaami samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega ei ole koostoime uuringuid tehtud. HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite atorvastatiini, lovastatiini ja simvastatiini metabolism sõltub CYP3A-st. Lonafarniib on tugevatoimeline *in vivo* CYP3A mehhanismi põhine inhibiitor ja kui seda manustatakse koos atorvastatiini, lovastatiini või simvastatiiniga, suurendab lonafarniib eeldatavalt nende statiinide plasmakontsentratsioone. Sellest tulenevalt suureneb müopaatia, sh rabdomüolüüsi tekkerisk. Seetõttu on lonafarniibi ja atorvastatiini, lovastatiini ja simvastatiini samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Loperamiid

Lonafarniibi koosmanustamisel loperamiidiga tervetele täiskasvanutele suurendas mitu annust lonafarniibi (100 mg kaks korda ööpäevas 5 järjestikusel päeval) loperamiidi (2 mg suukaudne üksikannus) $C_{\max}$ -väärtust 3,1 korda ja AUC-väärtust 4,0 korda. Loperamiidi annus ei tohi ületada 1 mg ööpäevas (vt lõik 4.4). Kui tuleb manustada rohkem kui 1 mg loperamiidi ööpäevas, tuleb kõhulahtisuse raviks annust vajadusel ettevaatlikult ja aeglaselt suurendada.

CYP2C19 substraadid

Lonafarniibi koosmanustamisel CYP2C19 substraadi omeprasooliga tervetele täiskasvanutele suurendas mitu annust lonafarniibi (75 mg kaks korda ööpäevas 5 järjestikusel päeval) omeprasooli (40 mg suukaudne üksikannus) $C_{\max}$ -väärtust 28% ja AUC-väärtust 60%. Sellel perioodil tuleb patsiente, kes kasutavad ravimeid, mis on CYP2C19 substraadid, jälgida võimalike kõrvaltoimete suhtes ja vajadusel annust kohandada.

MATE1 ja MATE2-K

In vitro andmete põhjal on lonafarniib kliiniliselt asjakohastel maksimaalsetel süsteemsetel kontsentratsioonidel MATE1/MATE2-K inhibiitor ja võib tekitada kliiniliselt olulise koostoime. Praegu on ainus tuvastatud kliiniliselt oluline MATE1/MATE2-K substraat metformiin. Metformiini ja lonafarniibi samaaegset kasutamist tuleb vältida. Kui ravi metformiiniga on vajalik, peavad arstid hoolikalt jälgima patsienti koostoimete suhtes lonafarniibiga.

P-glükoproteiini substraadid

Lonafarniibi koosmanustamisel P-glükoproteiini substraadi feksofenadiiniga tervetele täiskasvanutele suurendas mitu annust lonafarniibi (100 mg kaks korda ööpäevas 5 järjestikusel päeval) feksofenadiini (180 mg suukaudne üksikannus) $C_{\max}$ -väärtust 21% ja AUC-väärtust 24%. Lonafarniibi koosmanustamisel P-glükoproteiini substraatidega (*nt* digoksiin, dabigatraan), mille korral minimaalsed kontsentratsiooni muutused võivad põhjustada raskeid või eluohtlikke toksilisi toimeid, tuleb jälgida kõrvaltoimete teket ja vähendada P-glükoproteiini substraadi annust kooskõlas selle heakskiidetud tootemärgistusega.

OCT1 substraadid

In vitro uuringud näitavad, et lonafarniib on kliiniliselt olulistel süsteemsetel kontsentratsioonidel OCT1 inhibiitor, ehkki selle kliiniline olulisus ei ole veel teada.

Antiarütmikumid ja muud ained, mis võivad pikendada QT-intervalli

Lonafarniibi tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on või võib välja kujuneda QT-intervalli pikenemine, sealhulgas patsientidel, kes võtavad antiarütmikume, nagu amiodaroon, disopüramiid, prokaiinamiid, kinidiin ja sotalool, või muid ravimeid, mis võivad viia QT-intervalli pikenemiseni, nagu klorokviin, halofantriin, klaritromütsiin, haloperidool, metadoon ja moksifloksatsiin (vt lõik 4.4). See loetelu ei ole täielik ja kõiki antiarütmikume tuleb hinnata võimaliku QT-intervalli pikendava toime suhtes.

Suukaudsed rasestumisvastased preparaadid

Lonafarniibi ja suukaudsete rasestumisvastaste preparaatide samaaegsel kasutamisel ei ole koostoimete uuringuid läbi viidud. Rasestumisvõimelised naised peavad Zokinvyga ravimise ajal ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast viimase annuse võtmist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased meetmed meestel ja naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad Zokinvyga ravimise ajal ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast viimase annuse võtmist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Rasestumisvõimelise

naispartneriga mehed peavad Zokinvyga ravimise ajal ja vähemalt kolme kuu jooksul pärast viimase annuse võtmist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Zokinvy mõju kontratseptiivsetele steroididele ei ole uuritud. Kui kontratseptsiooniks kasutatakse süsteemseid steroide, tuleb lisaks kasutada barjäärimeetodit.

Rasedus

Lonafarniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või neid on vähe. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Lonafarniibi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ega rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas lonafarniib eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud lonafarniibi eritumist piima (üksikasju vt lõik 5.3). Riski vastsündinule/imikule ei saa välistada.

Otsus, kas katkestada rinnaga toitmine või ravi lonafarniibiga, tuleb teha, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad andmed lonafarniibi mõju kohta inimese viljakusele. Loomkatsetes põhjustas lonafarniib muutusi isas- ja emasloomade suguteedes ja resorptsioonides (vt lõik 5.3). Lonafarniibi võimalik mõju inimese viljakusele ei ole veel teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lonafarniib mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate kasutamise võimet. Pärast lonafarniibi manustamist võib tekkida väsimus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on oksendamine (86%), kõhulahtisus (78%), aspartaaminotransferaasi sisalduse suurenemine (64%),alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine (50%), söögiisu vähenemine (41%), iiveldus (38%), kõhuvalu (35%), väsimus (29%), kehakaalu vähenemine (27%), kõhukinnisus (18%) ja ülemiste hingamisteede infektsioon (11%). Enamik kõrvaltoimeid tekkis esimese 4 nädala jooksul pärast ravi alustamist ja üldiselt need vähenesid püsivalt ravi edenedes.

Kõige raskemad kõrvaltoimed on alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine (3,6%), aspartaaminotransferaasi sisalduse suurenemine (3,6%), ajuisheemia (3,2%), pürekсия (1,6%) ja dehüdratsioon (1,6%).

Kõrvaltoimete tabel

Kliinilistes uuringutes tekkinud kõrvaltoimed on toodud tabelis 3 organsüsteemi klassi ja eelistatud terminite järgi. Sagedus on hinnatud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aegajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed esitatud organsüsteemi klasside kaupa ja raskusastme kahanemise järjekorras.

Tabel 3. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Infektsioon Riniit Gastroenteriit Gripp Suu pustul Perirektaalne abstsess Kopsupõletik Sinusiit
Vere ja lümfisüsteemi häired	Hemoglobiinisalduse vähenemine	Leukotsüütide arvu vähenemine
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine Kehakaalu vähenemine	Dehüdratsioon Hüpermagneesemia Hüpokaleemia Hüpoalbumineemia Hüponatreemia
Psühhiaatrilised häired		Meeleolu langus
Närvisüsteemi häired		Ajuisheemia Peavalu Peapööritus Paresteesia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Köha Ninaverejooks Kõri/suu-neeluvalu Ninakinnisus
Seedetrakti häired	Oksendamine Kõhulahtisus Iiveldus Kõhuvalu ^a Kõhukinnisus	Kõhupuhitus Koliit Düspepsia Gastriit Seedetrakti alaosa verejooks
Maksa ja sapiteede häired	Aspartaataminotransferaasi sisalduse suurenemine Alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine Vere bikarbonaadisisalduse vähenemine	Vere kreatiniinisalduse vähenemine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve Kihelus Nahakuivus Naha hüperpigmentatsioon
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Lihase-skeletivalu Seljavalu Jäsemevalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Palavik Rindkerevalu Külmavärinad
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Hammaste murdumine

^a Kõhuvalu hõlmab kõhuvalu ja ülakõhuvalu

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Seedetrakti kõrvaltoimed

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid seedetrakti kõrvaltoimed (oksendamine [85,7%], kõhulahtisus [77,8%], iiveldus [38,1%]). Raviga seotud oksendamisega patsientidest oli 29 (53,7%) patsiendil 1. astme oksendamine (määratletud kui sekkumise vajaduseta) ja 25 (46,3%) patsiendil

2. astme oksendamine (määratletud kui ambulatoorne intravenoosne hüdratsioon, meditsiinilise sekkumise vajadusega). Raviga seotud iiveldusega patsientidest oli 23 (95,8%) patsiendil 1. astme iiveldus (määratletud kui söögiisu vähenemine söömisharjumuste muutuseta) ja 1 (4,2%) patsiendil 2. astme iiveldus (määratletud kui suukaudse manustamise vähenemine ilma olulise kaalulanguse, dehüdratsiooni või alatoitumiseta). Uuringu ProLon1 esines esimese 4 ravikuu jooksul oksendamist 19 (67,9%) patsiendil ja iiveldust 10 (35,7%) patsiendil. Ravi lõpuks vajas 4 (14,3%) patsienti oksendamise- või iiveldusvastaseid ravimeid (vt lõik 4.4). Kokku katkestas ravi 4 patsienti, peamiselt iivelduse või oksendamise tõttu.

Enamikul patsientidest, kellel esines raviga seotud kõhulahtisus (ligikaudu 94%), oli see kerge või mõõdukas; 38 (77,6%) patsiendil esines 1. astme kõhulahtisus (määratletud kui vähem kui 4 väljaheidet ööpäevas üle ravieelse taseme) ja 8 (16,3%) patsiendil 2. astme kõhulahtisus (määratletud kui 4...6 väljaheidet ööpäevas üle ravieelse taseme; piiratud igapäevategevused). Kolm (6,1%) patsienti teatas 3. astme kõhulahtisusest (määratletud kui 7 või rohkem väljaheidet ööpäevas üle ravieelse taseme; haiglaravi näidustus; stoomi väljaheidete mahu märkimisväärtne suurenemine võrreldes ravieelsega; piiratud igapäevased enesehooldustoimingud). Uuringu ProLon1 esines esimese 4 ravikuu jooksul kõhulahtisust 23 (82,1%) patsiendil; ravi lõpuks esines kõhulahtisust 3 (10,7%) patsiendil. Kaksteist (42,9%) patsienti sai ravi loperamiidiga.

Elektrolüütide tasakaalu häired

4 (6,3%) patsiendil esines elektrolüütide tasakaalu häireid (hüpermagneesemia, hüpokaleemia, hüponatreemia). Kahest hüpermagneesemiaga patsiendist oli 2 (100%) patsiendil 1. astme hüpermagneesemia (määratletud kui > normi ülapiiri [*upper limit of normal*, ULN] kuni 3,0 mg/dl; > ULN kuni 1,23 mmol/l). Kahest hüpokaleemiaga patsiendist oli 1 (50%) patsiendil 1. astme hüpokaleemia (määratletud kui < normi alapiiri [*lower limit of normal*, LLN] kuni 3,0 mmol/l) ja 1 (50%) patsiendil oli 3. astme hüpokaleemia (määratletud kui < 3,0...2,5 mmol/l; haiglaravi näidustusega). Ühel (100%) hüponatreemiaga patsiendil oli 1. astme hüponatreemia (määratletud kui < LLN kuni 130 mmol/l). Dehüdratsiooni esines 3 (4,8%) patsiendil. Kolmest dehüdratsiooniga patsiendist oli 1 (33,3%) patsiendil 1. astme dehüdratsioon (määratletud kui suukaudsete vedelike näidustuse suurenemine; limaskestade kuivus, vähenenud nahapinevus) ja 2 (66,7%) patsiendil 2. astme dehüdratsioon (määratletud kui intravenoossete vedelike näidustus).

Alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine

Uuringu ProLon1 14 patsiendil (50,0%-l patsientidest) täheldati alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemist. Alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemisega patsientidest esines 1. astme suurenemine 11 (78,6%) patsiendil (määratletud kui suurem kui ULN kuni 3,0-kordne ULN, kui algväärtus oli normi piires; 1,5...3,0-kordne algväärtus, kui algväärtus oli normist väljas), 1 (7,1%) patsiendil esines 2. astme suurenemine (määratletud kui > 3,0...5,0-kordne ULN, kui algväärtus oli normi piires; > 3,0...5,0-kordne algväärtus, kui algväärtus oli normist väljas) ja 2 (14,3%) patsiendil esines 3. astme suurenemine (määratletud kui > 5,0...20,0-kordne ULN, kui algväärtus oli normi piires; > 5,0...20,0-kordne algväärtus, kui algväärtus oli normist väljas).

Uuringu ProLon1 18 patsiendil (64,3%) täheldati aspartaaminotransferaasi sisalduse suurenemist. Neist patsientidest esines 1. astme suurenemine 17 (94,4%) patsiendil (määratletud kui suurem kui ULN kuni 3,0-kordne ULN, kui algväärtus oli normi piires; 1,5...3,0-kordne algväärtus, kui algväärtus oli normist väljas) ja 1 (5,6%) patsiendil esines 3. astme suurenemine (määratletud kui > 5,0...20,0-kordne ULN, kui algväärtus oli normi piires; > 5,0...20,0-kordne algväärtus, kui algväärtus oli normist väljas).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ägeda üleannustamise korral tuleb osutada kliiniliselt näidustatud toetavat ravi, sh vedeliku asendamine, et vältida elektrolüütide tasakaalu häireid ja jälgida hoolikalt elulisi näitajaid. Lonafarniibil puudub antidoot üleannustamisest tingitud toimete kõrvaldamiseks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, erinevad seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ATC-kood: A16AX20

Toimemehhanism

Lonafarniib on haigust modifitseeriv ravim, mis takistab farnesüülimist ja vähendab seega aberrantsete progeriini ja progeriinitaoliste valkude akumulatsioonist raku sisemisele tuumamembraanile. Sellest tulenevalt säilitatakse rakkude terviklikkus ja normaalne talitus. Progeriini ja progeriinitaoliste valkude kogunemine suurte veresoonte seinte rakkudesse põhjustab põletikku ja fibroosi.

Farmakodünaamilised toimed

QTc-intervalli pikenemine

200 mg lonafarniibi manustamisel kaks korda ööpäevas (koguannus 400 mg ööpäevas) tervetele täiskasvanutele oli täheldatud C_{max} 10. päeval 2233 ng/ml, mis on võrreldav keskmise C_{max} -iga 2695 ng/ml, mida täheldati Hutchinsoni-Gilfordi progeria sündroomiga patsientidel. Sellisel lonafarniibi ekspositsioonil täheldati 10. päeval südame löögisageduse suhtes Fridericia valemi abil (QTcF) korrigeeritud QTc-intervalli platseeboga korrigeeritud vähimruutude keskmise muutusi vahemikus 0 kuni 20 ms algväärtusest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Lonafarniibi kliinilist efektiivsust ja ohutust on hinnatud kahe II faasi uuringuga (ProLon1 ja ProLon2). Mõlemad uuringud olid ühekeskselised avatud ühe ravirühmaga uuringud, milles hinnati lonafarniibi efektiivsust ja ohutust geneetiliselt kinnitatud HGPS-iga või puudulikust töötlemisest tingitud progeroidse laminopaatiaga patsientidel. Analüüsimisel ühendati uuringud koondanalüüsiks, et hinnata lonafarniibiga ravitud HGPS-iga patsientide elumuse erinevust võrreldes HGPS-iga patsientidega, kes ei saanud ravi lonafarniibiga. Elumust hinnati 1., 2. ja 3. aastal vastavalt lonafarniibi monoterapia perioodile uuringutes ProLon1 või ProLon2 ning vitalstaatus fikseeriti seisuga 1. august 2021, mida nimetati ka viimaseks järelkontrolliks.

Uuringus ProLon1 osales 28 patsienti (26 klassikalise HGPS-iga patsienti, 1 mitteklassikalise HGPS-iga patsient ja 1 patsient, kellel oli progeroidne laminopaatia *LMNA*-heterosügootse mutatsiooniga ja progeriinitaolise valgu akumulatsiooniga). Patsiendid said 24...30 kuu jooksul lonafarniibi. Patsiendid alustasid ravi lonafarniibiga annuses 115 mg/m² kaks korda ööpäevas. Pärast neljakuulist ravi suurendati ravi talunud patsientide annus 150 mg-ni/m² kaks korda ööpäevas. 28 ravitud patsiendist kaasati elumuse hindamisse 27 HGPS-iga patsienti (16 naist, 11 meest). 27 patsiendi mediaanvanus ravi alguses oli 7,5 aastat (vahemik 3...16 aastat). Uuringu alguses olid kõik patsiendid nooremad kui 18 aastat.

Uuringus ProLon2 osales 35 patsienti (34 klassikalise HGPS-iga patsienti ja 1 mitteklassikalise HGPS-iga patsient). Patsiendid said 12...36 kuu jooksul lonafarniibi. Patsiendid said ravi lonafarniibiga annuses 150 mg/m² kaks korda ööpäevas. 35 ravitud patsiendist kaasati elumuse hindamisse kõik patsiendid. Ravi alguses oli patsientide mediaanvanus 6,0 aastat (vahemik 2...17 aastat). Uuringu alguses olid kõik patsiendid nooremad kui 18 aastat.

Uuringutes ProLon1 ja ProLon2 osalenud 63 patsiendist vajas 15 (24%) patsienti teatud määral annuse kohandamist. Üks (2%) patsient katkestas ravi, 11 (17%) patsiendi raviannus katkestati ja 3 (5%)

patsiendi annust vähendati. 10 patsiendil (10/63-st, 16%) seostus võetud meede seedetrakti häiretega, mis on lonafarniibi teada ja sage kõrvaltoime.

3-aastase elumuse retrospektiivne analüüs põhines suremusandmetel, mis saadi 62 HGPS-iga patsiendilt (27 varem ravimata patsienti uuringust ProLon1 ja 35 varem ravimata patsienti uuringust ProLon2), kes said lonafarniibi monoteraapiat ning kellele leiti sobivate andmetega ravimata patsientide vasted eraldi loomuliku anamneesi kohordist.

Lonafarniibiga ravitud HGPS-iga patsientide keskmine eluiga pikenes jälgimisperioodi esimese 3 aasta jooksul keskmiselt 0,44...0,47 aastat (ravi alguses vanuse suhtes kohandamiseta ja vanuse suhtes kohandamisega, vastavalt). Kuid kättesaadavate andmete ebamäärasuse tõttu võib see olla ka ainult 2,4 kuud.

Viimasel järelkontrollil (st 1. augustil 2021) pikenes lonafarniibiga ravitud HGPS-iga patsientide keskmine eluiga keskmiselt 4,3 aasta võrra. Andmetike piiratud andmetest tingitult võib see olla ka ainult 2,6 aastat. Viimase järelkontrolli tulemusi tuleb tõlgendada teatud ettevaatusega, sest patsiendid said (võimalikult kasulikku) lisaravi.

Elumusanalüüsi kokkuvõte on tabelis 4.

Tabel 4. Elumusanalüüsi kokkuvõte Hutchinsoni-Gilfordi progeeria sündroomiga (lonafarniibiga ravitud patsiendid võrreldes välise loomuliku anamneesi kohordiga) patsientidel

	RMST* erinevus aastates (95% CI)	Riskitiheduste suhe* (95% CI)
3 aasta järelkontroll	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
viimane järelkontroll (1. august 2021)	4,338 (2,551; 6,126) P1 + P2	0,28 (0,154; 0,521) P1 + P2
2 aasta järelkontroll	0,237 (0,074; 0,401) P1 + P2	0,29 (0,097; 0,838) P1 + P2
1 aasta järelkontroll	0,094 (0,034; 0,154) P1 + P2	0,20 (0,054; 0,732) P1 + P2

CI (*confidence interval*) = usaldusvahemik; P1 = ProLon1; P2 = ProLon2; RMST (*restricted mean survival time*) = piiratud keskmine elumus

Uuringus ProLon1 oli 27 patsienti ja uuringus ProLon2 35 patsienti.

* Hinnangud põhinevad järgmisel võrdlusel: iga lonafarniibi kasutanud patsiendile valiti võrdluseks juhuslikult samast soost ja samalt mandrilt ravimata patsient. Lonafarniibiga ravitud patsiente kõrvutati järjest alates vanimast kuni noorimani. Võrreldavas patsientide paaris sobitati ravimata patsientide vanus lonafarniibi saanud patsientide vanusega ravi alguses. Kui võrreldavas patsientide paaris oli ravimata patsiendi järelkontroll pikem võrreldes lonafarniibravi saanud patsiendiga, kärbiti seda järelkontrolli pikkust lonafarniibravi saanud patsiendi järelkontrolli kestuse kohaselt. RMST regressioonanalüüsi ja Coxi proportsionaalse ohtude regressioonanalüüsi põhjal olid sugu ja manner stratifitseerimistegurid ja vanus ravi alguses ühismuutuja.

Ravimpreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet. Euroopa Raviamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Absoluutset biosaadavust pole hinnatud. Lonafarniib imendub suu kaudu. Mediaanaeg maksimaalse kontsentratsiooni (t_{max}) saavutamiseni oli 2...4 tundi. Kui tervetele vabatahtlikele manustati lonafarniibi mitu annust (100 mg kaks korda ööpäevas 5 päeva jooksul), oli keskmine maksimaalne kontsentratsioon 964 ng/ml, mida täheldati mediaanaja ehk 4 tunni jooksul (2...5 h vahemikus).

Tervetel vabatahtlikel võrreldi ekspositsiooni pärast 75 mg lonafarniibi suukaudse üksikannuse võtmist terve kapslina ekspositsiooniga pärast 75 mg lonafarniibi suukaudse üksikannuse võtmist kapsli sisu segamisel apelsinimahla, purustatud banaani, jogurti ja mannapudruga (kapsli sisu apelsinimahla, purustatud banaani, jogurti ja mannapudruga segamise juhiseid vt lõik 6.6). Pärast segamist leiti, et lonafarniibi ekspositsioon suurenes või vähenes, nagu näidatud tabelis 5.

Tabel 5. Kapsli sisu toiduga segamise mõju lonafarniibi ekspositsioonidele

Pehme toit	C _{max}	AUC
Apelsinimahl	↓9%	↓8%
Purustatud banaan	↓11%	↓7%
Mannapuder	↑7%	↓9%
Jogurt	↑4%	↓12%

↑ = suurenemine; ↓ = vähenemine; AUC = kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala; C_{max} = maksimaalne täheldatud kontsentratsioon

Tervetel vabatahtlikel vähendas pärast 100 mg lonafarniibi suukaudset üksikannust toit lonafarniibi imendumist ning suhteline suukaudne biosaadavus täidetud kõhuga võrreldes tühja kõhuga oli vastavalt 48% ja 77% C_{max} ja AUC-väärtuste põhjal. Tervetel täiskasvanutel ei mõjutanud mitme lonafarniibi annuse manustamine koos toiduga oluliselt biosaadavust ja vähenes uuringus osalejate vaheline varieeruvus (~16%).

Tervetel vabatahtlikel on kumulatsioonikoefitsient hinnanguliselt 4,46 AUC_{TAU} / AUC₀₋₁₂ korral ja 3,36 C_{max} korral.

Isikutesisene varieeruvus on C_{max} korral 20,79% ja AUC_{TAU} korral 21,13% ning isikutevaheline varieeruvus C_{max} korral on 36,92% ja AUC_{TAU} korral on 50,75%.

Jaotumine

Lonafarniibi *in vitro* plasmavalkudega seonduvus kontsentratsioonivahemikus 0,5...40,0 µg/ml oli ≥ 99%. Vere ja plasma suhe oli 0,992...1,56.

Lonafarniibi farmakokineetika sõltub ajast. Tervete vabatahtlike täiskasvanute võrdlusuuringus 75 mg lonafarniibi manustamisel üksikannusena võrreldes 75 mg lonafarniibi manustamisega kaks korda ööpäevas 5 järjestikusel päeval vähenes lonafarniibi näiv jaotusruumala 60% (vastavalt 242 l ja 97,4 l) lonafarniibi manustamisel mitme annusena 5 päeva jooksul.

Biotransformatsioon

Lonafarniib metaboliseerub ulatuslikult maksas. Lonafarniib moodustas 50...57% plasma radioaktiivsuse profiilist. Kahe huvipakkuva metaboliidi kogu plasmakliirens: HM17 (15,1%) ja HM21 (13,9%); seega tuvastati 79...86% plasma radioaktiivsusest. Levinud ainevahetusrajad on muu hulgas oksüdeerumine, dehüdrogeenimine ja nende kahe protsessi kombinatsioonid. Enamik metaboliite tekkisid struktuurimuutuste tagajärjel lonafarniibi piperidiini ringis.

HM21 on farmakoloogiliselt aktiivne metaboliit. Pärast 100 mg lonafarniibi suukaudset manustamist kaks korda ööpäevas 5 päeva jooksul on HM21 maksimaalne plasmakontsentratsioon 94,8 ng/ml, mis tekib ligikaudu 4 tunni möödudes (vahemik 3...6 tundi) ja AUC_{TAU} on 864 ng·h/ml. Pärast 75 mg lonafarniibi suukaudset manustamist kaks korda ööpäevas 5 päeva jooksul on HM21 maksimaalne plasmakontsentratsioon 82,1 ng/ml, mis tekib ligikaudu 3 tunni möödudes (vahemik 3...5 tundi) ja AUC_{TAU} on 767 ng·h/ml.

In vitro ainevahetuse uuringud näitavad, et CYP3A4 ja CYP3A5 vastutavad peamiselt lonafarniibi oksüdatiivse metaboliseerumise eest ja et lonafarniib on *in vivo* tundlik CYP3A4 substraat.

Uriinis ja roojas kirjeldati/tuvastati 21 metaboliiti. Mitte ükski kirjeldamata metaboliit ei moodustanud üle 5% annusest.

Transporterid

In vitro andmete põhjal on lonafarniib kõige tõenäolisemalt P-glükoproteiini substraat ja mitte BCRP, OCT1, OATP1B1 ega OATP1B3 substraat.

Eritumine

Tervetel vabatahtlikel tehtud ^{14}C imendumise, metaboliseerumise ja eritumise uuringus pärast lonafarniibi üksikannuse manustamist selgus, et ravimist tulenev radioaktiivsus eritus peamiselt roojaga. Radioaktiivsuse keskmine kumulatiivne eritumine oli 61% roojas ja alla 1% uriinis kuni 24 tundi pärast manustamist (massitasakaalu uuringus oli saagis kokku ~62%).

Lonafarniibi farmakokineetika sõltub ajast. Tervete vabatahtlike täiskasvanute võrdlusuuringul lonafarniibi manustamisel üksikannusena 75 mg võrreldes 75 mg lonafarniibi manustamisega kaks korda ööpäevas 5 järjestikusel päeval vähenes lonafarniibi kliirens 75% (vastavalt 48,2 l ja 12,1 l) ja $t_{1/2}$ suurenes 60% (vastavalt 3,5 h võrreldes 5,6 h) lonafarniibi manustamisel mitme annusena 5 päeva jooksul.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Lonafarniibi toimet maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel sarnanes pärast 50 mg lonafarniibi suukaudse üksikannuse (koos 100 mg ritonaviiri suukaudse üksikannusega) manustamist lonafarniibi ekspositsioon normaalse maksafunktsiooniga kontrollrühmale. Nende tulemuste põhjal pole kerge kuni keskmise maksakahjustusega patsientidel annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.2). Lonafarniib on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3) ennetava ohutusmeetmena, mis on tingitud kõhulahtisuse tekkeriskist tulevast dekompenseerimisest (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Lonafarniibi (ja tõenäoliselt HM21) metaboliseeritakse ulatuslikult maksas. Seetõttu suurendab maksatalitluse vähenemine tõenäoliselt lonafarniibi ekspositsiooni (toime metaboliidile HM21 pole teada) (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole lonafarniibi uuritud (vt lõik 4.4). Lonafarniib ja metaboliit HM21 erituvad uriiniga ainult piiratud ulatuses. Seetõttu ei eeldata, et neerukahjustus mõjutaks lonafarniibi ja HM21 ekspositsiooni.

Sugu

Farmakokineetiliste andmete põhjal oli tervetel vabatahtlikel pärast 100 mg lonafarniibi suukaudse üksikannuse manustamist lonafarniibi ekspositsioon ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$) suurem naistel (44% suurem) võrreldes meestega. Sugu mõjutas vähem C_{max} -väärtust (26%) võrreldes $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ -väärtusega.

Vanus

Farmakokineetiliste andmete põhjal oli tervetel vabatahtlikel pärast 100 mg lonafarniibi suukaudse üksikannuse manustamist lonafarniibi ekspositsioon ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$) suurem eakatel patsientidel (59% suurem 65-aastastel ja vanematel) võrreldes nooremate patsientidega vanuses 18...45 aastat. Vanus mõjutas vähem C_{max} -väärtust (27%) võrreldes $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ -väärtusega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Lonafarniib ei mõjutanud merisigadel QT- ega QTc-intervalli ning ahvidel ei täheldatud elektrokardiogrammi (EKG) muutusi. Lonafarniib mõjutas mõõdukalt ja erandjuhtudel rottidel EKG QT-intervalli inimestega hinnanguliselt sarnase ekspositsiooni juures.

Ahvidel tehtud kuni 1-aastaste uuringute põhjal ei olnud võimalik määrata täheldatavat kahjulikku toimet mitteavaldavat annust (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL). Rottidel ja ahvidel täheldati süsteemset toksilisust 3-kuulistes ja 1-aastastes toksilisusuuringutes pärast lonafarniibi korduvat suukaudset manustamist vastavalt annusena ≥ 30 ja ≥ 10 mg/kg ööpäevas, mis vastab väiksemale ekspositsioonile, kui on täheldatud patsientidel. Toksilised leiud olid muu hulgas luuüdi supressioon, munandite toksilisus ja lümfoidne toksilisus rottidel ja ahvidel; muutused neerudes rottidel (vakuoliseerumine, mineraliseerumine ja sisemise neerusäsi nekroos) ning kõhulahtisus ja elektroretinograafia muutused ahvidel. Ahvidel tehtud 3-kuulises toksilisusuuringus täheldati üksikute ahvidel mitme elundi verejooksust tingitud ägedat haigestumust, kui neile manustati 60 mg/kg ööpäevas, mis vastab inimesel täheldatud sarnasele ekspositsioonile (annus 150 mg/m² kaks korda ööpäevas). Ahvidel tehtud toksilisusuuringutes täheldati okulaarse leiuna võrkkesta fotoretseptorite üksikute rakkude nekroosi annusega ≥ 40 mg/kg ööpäevas. 3-kuulises jätku-uuringus täheldati elektroretinograafia muutusi annusega ≥ 15 mg/kg ööpäevas, sh skotoopilise amplituudi oluline muutus annusega 60 mg/kg ööpäevas, mis viitasid kepikeste häiretele ja öise nägemise halvenemisele. Lonafarniibi silma toksilisuse NOAEL oli 20 mg/kg ööpäevas, mis vastab inimestel täheldatud sarnasele ekspositsioonile (annus 150 mg/m² kaks korda ööpäevas).

Lonafarniib suurendas implanteerumiseelse ja -järgse äratõuke tekkimist ja vähendas elusloodete arvu emastel rottidel annusega ≥ 30 mg/kg ööpäevas. Taolise annusega täheldati ka emasloomade kehamassi vähenemist ja väiksemaid loote kehamasse. Emasloomale ja F1 pesakondadele avalduva toksilisuse NOAEL oli 10 mg/kg ööpäevas, kusjuures hinnanguline ekspositsioon oli väiksem võrreldes inimestel täheldatuga annusega 150 mg/m² kaks korda ööpäevas.

Isastel rottidel ja ahvidel täheldati reproduktiivselundite toksilisust, sh munandite ja munandimanuste väiksem kaal, aspermia, spermatogeneesi muutused ja spermatogoonide jäägid isastel rottidel annusega ≥ 90 mg/kg ööpäevas ning munandite väiksem kaal isastel ahvidel väikseima uuritud annusega 10 mg/kg ööpäevas. Taoliste mõjude NOAEL või väikseimate uuritud annuste ekspositsioon oli väiksem võrreldes inimestel täheldatuga annusega 150 mg/m² kaks korda ööpäevas.

Lonafarniibiga täheldati küülikutel kliiniliselt olulise ekspositsiooni korral teratogeenset potentsiaali emasloomale avalduva toksilisuse puudumisel, kusjuures väikseima katsetatud annusega 10 mg/kg/ööpäevas täheldati loote luustiku arengu väärarengute ja anomaaliade suuremat esinemissagedust, mis vastab väiksemale ekspositsioonile kui inimestel annusega 150 mg/m² kaks korda ööpäevas. Toksilist toimet emasloomale täheldati annusega ≥ 40 mg/kg ööpäevas; annusega 120 mg/kg ööpäevas täheldati nii toksilist toimet emasloomale kui ka embrüofetaalset toksilisust, sh abort, uriini värvuse muutus, kehamassi vähenemine, sagedamini tekkiv implantatsioonijärgne äratõuge ja loote kehamassi vähenemine, mis vastasid suuremale ekspositsioonile võrreldes inimestel täheldatuga (vastavalt ~2- ja 25-kordne ekspositsioon inimestel annusega 150 mg/m² kaks korda ööpäevas). Pre- ja postnataalse arengu katsetega rottidel ei täheldatud lonafarniibi kõrvaltoimeid F1-ega F2-põlvkondades. Pärast suukaudset manustamist eritub lonafarniib lakteerivate rottide piima, kusjuures 12. tunnil on keskmine piima ja plasma kontsentratsioonide suhe 1,5.

Üldiselt ei kujuta lonafarniib *in vitro* katsete, sh bakteriaalse pöördmutatsiooni analüüsi ja inimese perifeersete vere lümfotsüütide kromosoomiaberratsiooni analüüsi tulemuste põhjal genotoksilist probleemi. Hiire luu mikrotuumade *in vivo* analüüsis ei olnud lonafarniib genotoksiline kuni annuses 50 ja 60 mg/kg ööpäevas (intraperitoneaalne süstimine) vastavalt isastel ja emastel hiirtel. Need annused on siiski väiksemad võrreldes kliiniliselt olulise annusega.

Lonafarniibi kartsinogeenset potentsiaali ei ole uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Povidoon
Poloksameer
Kroskarmelloosnaatrium
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Želatiin (E 171)
Titaandioksiid
Kollane raudoksiid (E 172)
Punane raudoksiid (E 172) (ainult 75 mg kapslites)
Päevalille letsitiin (E 322)

Must trükivärv

Šellak
Must raudoksiid (E 172)
Propüleenglükool
Ammoniaagi lahus
Kaaliumhüdrosiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis. Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, mis sisaldab kuivatusaine pakendit ja kapsleid, kuumsuletud tihendi ja polüpropüleenkorgiga. Pakendi suurus on 30 kõvakapslit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Patsiendid, kes ei suuda kapsleid tervelt alla neelata

Kui kapsleid ei saa tervelt alla neelata, võib kapslid avada ja kapsli sisu segada apelsinimahla, purustatud banaani, jogurti või mannapudruga. Kapsli sisu **ei tohi** segada **õunakastme, maapähklivõi ega kaerajahupudruga**.

1. samm. Apelsinimahla segamisel mõõtke puhta ravimitopsi abil kas 5 ml või 10 ml apelsinimahla. Võite valida, kas kasutate 5 ml või 10 ml apelsinimahla.

Pehme toiduga segamisel mõõtke 1 või 2 teelusikatäit purustatud banaani, jogurtit või mannaputru. Võite valida, kas kasutate 1 või 2 teelusikatäit purustatud banaani, jogurtit või mannaputru.

2. samm. Pange **1. sammuga** mõõdetud apelsinimahl, purustatud banaan, jogurt või mannepuder puhtasse topsi.

3. samm. Hoidke kapslit apelsinimahla, purustatud banaani, jogurti või mannepudruga topsi kohal. Hoidke kapslit pöidla ja nimetissõrme vahel mõlemalt poolt. Keerake ja tõmmake kapsel ettevaatlikult lahti.

4. etapp. Tühjendage kapsli sisu otse apelsinimahla, purustatud banaani, jogurti või mannepudruga topsi.

5. etapp. Segage puhta lusikaga kapsli sisu ja apelsinimahl, purustatud banaan, jogurt või mannepuder hästi segi. Kui võetakse ainult 1 kapsel, jätkake **sammuga 7**. Kui võetakse 2 kapslit, jätkake **sammuga 6**.

6. etapp. Kui võetakse 2 kapslit, korrake samme 1...5 teise kapsliga. Pärast lõpetamist jätkake **sammudega 7, 8 ja 9**.

7. etapp. Võtke kogu segu koos toiduga ligikaudu 10 minuti jooksul pärast valmistamist. Iga annus tuleb segada ja manustada 10 minuti jooksul. Segu tohib valmistada ainult selle manustamise ajal.

8. etapp. Apelsinimahla kasutamisel loputage apelsinimahla mõõtmiseks kasutatud ravimitopsi ja täitke see 5 ml veega iga apelsinimahla segatud kapsli kohta. Pehme toidu kasutamisel täitke puhas ravimitops iga purustatud banaani, jogurti või mannepudruga segatud kapsli kohta 5 ml veega.

9. etapp. Valage **8. sammuga** mõõdetud vesi topsi, mida kasutatakse Zokinvy ja apelsinimahla või pehme toiduga segamiseks. Keerutage vett topsis ettevaatlikult. Jooge vesi ära.

Zokinvy väiksemat ööpäevast annust vajavad patsiendid

1. samm. Apelsinimahla segamisel kasutage puhas ravimitopsi, et mõõta 10 ml apelsinimahla. Pehme toiduga segamisel mõõtke 2 teelusikatäit purustatud banaani, jogurti või manneputru.

2. samm. Pange **1. sammuga** mõõdetud apelsinimahl, purustatud banaan, jogurt või mannepuder puhtasse topsi segamiseks.

3. samm. Hoidke olenevalt arsti juhistest kas Zokinvy 75 mg või 50 mg kapslit apelsinimahla, purustatud banaani, jogurti või mannepudruga topsi kohal. Hoidke kapslit pöidla ja nimetissõrme vahel mõlemalt poolt. Keerake ja tõmmake kapsel ettevaatlikult lahti.

4. etapp. Tühjendage kapsli sisu otse apelsinimahla, purustatud banaani, jogurti või mannepudruga topsi.

5. etapp. Segage puhta lusikaga kapsli sisu ja apelsinimahl, purustatud banaan, jogurt või mannepuder hästi segi.

6. etapp. Pange pool segust segamistopsist puhtasse ravimitopsi (5 ml apelsinimahla segu või 1 teelusikatäis pehme toidu segu).

7. etapp. Võtke 5 ml või 1 teelusikatäis segu koos toiduga ligikaudu 10 minuti jooksul pärast valmistamist. Iga annus tuleb segada ja manustada 10 minuti jooksul. Segu tohib valmistada ainult selle manustamise ajal.

8. etapp. Täitke ravimitops, mida kasutasite segu manustamiseks, 5 ml veega.

9. etapp. Keerutage vett ravimitopsis ettevaatlikult. Jooge vesi ära.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGI LOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. juuli 2022.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii vabastamise eest vastutava ettevõtte nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 14 lõikele 8 rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring: müügiloa hoidja esitab registripõhise prospektiivse vaatleva kohortuuringu tulemused, et paremini iseloomustada Zokinvy ohutust, efektiivsust ja tervisega seotud elukvaliteeti patsientidel, kellel on Hutchinsoni-Gilfordi progeria sündroom ja puudulikust töötlemisest tingitud progeroidne laminopaatia.	Iga-aastased uuringuaruanded esitatakse koos iga-aastase kordushindamisega

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (ZOKINVY 50 mg)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zokinvy 50 mg kõvakapslid
lonafarniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 50 mg lonafarniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge neelake alla kuivatusainet.

8. Kõlblik kuni:

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis. Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1660/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Zokinvy 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PUDELI ETIKETT (ZOKINVY 50 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zokinvy 50 mg kõvakapslid
lonafarniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 50 mg lonafarniibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge neelake alla kuivatusainet.

8. Kõlblik kuni:

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis. Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1660/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (ZOKINVY 75 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zokinvy 75 mg kõvakapslid
lonafarniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 75 mg lonafarniibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge neelake alla kuivatusainet.

8. Kõlblik kuni:

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis. Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1660/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Zokinvy 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PUDELI ETIKETT (75 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zokinvy 75 mg kõvakapslid
lonafarniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 75 mg lonafarniibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge neelake alla kuivatusainet.

8. Kõlblik kuni:

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis. Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult. See ravimpreparaat ei
vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1660/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Zokinvy 50 mg kõvakapslid

Zokinvy 75 mg kõvakapslid

lonafarniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zokinvy ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zokinvy võtmist
3. Kuidas Zokinvyt võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zokinvyt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zokinvy ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Zokinvy

Zokinvy sisaldab toimeainena lonafarniibi.

Milleks Zokinvyt kasutatakse

Seda ravimit kasutatakse 12 kuu vanuste ja vanemate patsientide raviks, kellel on järgmised harvikaigused:

- Hutchinsoni-Gilfordi progeeria sündroom;
- puudulikust töötlemisest tingitud progeroidsed laminopaatid.

Neid haigusi põhjustavad teatud valkude tootmiseks vajalike geenide muutused. Nende valkude tavapärased versioonid aitavad hoida rakke tugevana ja stabiilsena. Kuid muutunud geenid põhjustavad teatud valkude, progeriini või progeriinitaoliste valkude kahjulike vormide kuhjumist. Need kahjulikud valgud põhjustavad rakukahjustusi, mis sarnanevad vananemise toimega.

Kuidas Zokinvy toimib

Zokinvy aitab vähendada kahjulike progeriini või progeriinitaoliste valkude kuhjumist.

2. Mida on vaja teada enne Zokinvy võtmist

Zokinvyt ei tohi võtta

- Kui olete lonafarniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;

- koos ravimitega, mida nimetatakse tugevateks CYP3A inhibiitoriteks (need võivad vähendada Zokinvy lagunemist organismis, mis põhjustab rohkem kõrvaltoimeid, vt allpool lõik „Muud ravimid ja Zokinvy“);
- koos ravimiga midasolaam;
- koos ravimitega atorvastatiin, lovastatiin, simvastatiin;
- kui teil on raske maksakahjustus.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zokinvy võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Teatage otsekohe arstile, kui teil on:

- Anamneesis QTc-intervalli pikenemine või muud ebaregulaarsed südamelöögid, aeglane südame löögisagedus või madalad magneesiumi või kaaliumi sisaldused (vt lõik 4).
- Vanust üle 10 aasta. Ravitulemused võivad oleneda vanusest, millal Zokinvy võtmist alustate.
- Püsiv oksendamine või kõhulahtisus ning pikaajaline isu- või kaalukaotus (vt lõik 4).
- Vaja alustada kõhulahtisuse vastase ravimi loperamiidi võtmist. Seoses Zokinvy ja loperamiidi koostoimega on oluline, et teie arst annaks annustamisjuhiseid ja jälgiks selle ravimi kasutamist.
- Operatsioon. Te ei tohi kasutada koos Zokinvyga midasolaami, mis on operatsiooni ajal tavaliselt kasutatav ravim. Arst võib teid sellisel juhul juhendada.
- Vereanalüüsides maksaensüümide sisaldus suurenenud. Arst peab selle ravimi võtmise ajal jälgima teie maksatalitlust.
- Mis tahes neeruprobleemidega seotud sümptomid. Arst peab selle ravimi võtmise ajal jälgima teie neerutalitlust.
- Mis tahes uued nägemise muutused. Arst peab selle ravimi võtmise ajal jälgima teie nägemist ja silmatervist.
- Vaja võtta ravimit, mis on mõõdukas või tugev CYP3A indutseerija. Sellist tüüpi ravimite kasutamist tuleb vältida (vt allpool lõik „Muud ravimid ja Zokinvy“).
- Vaja võtta ravimit, mis on mõõdukas CYP3A inhibiitor. Zokinvy lisamisel seda tüüpi ravimite kasutamisele tuleb olla ettevaatlik (vt allpool lõik „Muud ravimid ja Zokinvy“).
- Teadaolev CYP3A4 düsfunktsionaalne polümorfism.
- Muu geeni kui *LMNA* või *ZMPSTE24* mutatsioonist põhjustatud progeroidne sündroom, mis ei põhjusta kahjulike valkude (mida nimetatakse progeriiniks või progeriinitaolisteks valkudeks) kuhjumist. Zokinvy ei ole selliste progeroidsete sündroomide korral eeldatavasti efektiivne. Progeroidsed sündroomid, mille korral ei ole Zokinvy eeldatavasti kasulikku ravitoimet, on näiteks Werneri sündroom, Bloomi sündroom, Rothmundi-Thomsoni sündroom, Cockayne'i sündroom, pigmentkuivnahksus, trihhotiodüstroofia ja ataksia-telangiiektaasia.

Ravi ajal Zokinvyga

Kui te minestate (teadvuse kaotus) ravimi võtmise ajal või teil on ebaregulaarsed südamelöögid, teatage sellest kohe oma arstile, sest see võib olla tõsise südamehaiguse näht. QT-intervalli pikenemine või ebaregulaarsed südamelöögid võivad viia äkksurmani.

Jälgimine ravi ajal Zokinvyga

Ravi ajal tehakse tavapäraseid laborianalüüse, sealhulgas vereanalüüse. Nende analüüsides jälgitakse keha elektrolüütide (kaalium, magneesium) sisaldust. Need on olulised südame töös.

Samuti kontrollitakse südame löögisagedust seadmega, mis mõõdab südame elektrilist aktiivsust (EKG-uuring).

Lapsed

Ärge andke seda ravimit alla 12 kuu vanustele lastele, sest ravimi kasutamist ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Zokinvy

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Mõnel ravimil võib koos Zokinvyga kasutamisel tekkida koostoime. Zokinvyt **ei tohi võtta** järgmiste ravimitega:

- ravimid, mis on tugevad CYP3A inhibiitorid (need võivad vähendada Zokinvy lagunemist organismis, mis põhjustab rohkem kõrvaltoimeid; küsige apteekrilt või arstilt, kas teie muud ravimid on seda tüüpi).
- Ravim midasolaam (mida kasutatakse epilepsiahoogude raviks ja kirurgilisteks protseduurideks; rääkige oma arstile, kui teile on kavas teha operatsioon).
- Ravimid atorvastatiin, lovastatiin või simvastatiin (mida kasutatakse vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks).

Järgmiste ravimite manustamisel koos Zokinvyga **peab olema ettevaatlik**:

- Ravimid, mis on mõõdukad CYP3A inhibiitorid (Zokinvy lisamisel käimasolevale ravile seda tüüpi ravimitega peab olema ettevaatlik; küsige apteekrilt või arstilt, kas teie muud ravimid on seda tüüpi). Kui te juba võtate seda tüüpi ravimit, võib teie arst vähendada Zokinvy algannust.
- Ravimid, mis on tugevad, mõõdukad või nõrgad CYP3A indutseerijad (need võivad suurendada Zokinvy lagunemist organismis, mistõttu ravim on vähem efektiivne; küsige apteekrilt või arstilt, kas teie muud ravimid on seda tüüpi).
- Ravim loperamiid (mida kasutatakse kõhulahtisuse raviks). Loperamiidi annus ei tohi ületada 1 mg ööpäevas. Alla 2-aastased lapsed ei tohi loperamiidi võtta.
- Ravim metformiin (mida kasutatakse 2. tüüpi suhkurtõve raviks).
- Ravimid, mis on CYP2C19 substraadid (küsi apteekrilt või arstilt, kas teie muud ravimid on seda tüüpi). Kui peate võtma CYP2C19 substraati, võib arst teie CYP2C19 substraadi annust kohandada ja teid hoolikamalt jälgida kõrvaltoimete tekke suhtes.
- Naistepuna või naistepuna sisaldavate ravimitega (taimne depressiooniravim).
- Ravimid, mis on P-glükoproteiini substraadid (küsi apteekrilt või arstilt, kas teie muud ravimid on seda tüüpi). Kui peate võtma P-glükoproteiini substraati, võib arst teie P-glükoproteiini substraadi annust kohandada ja teid hoolikamalt jälgida kõrvaltoimete tekke suhtes.
- Ravimid, mis on OCT1 substraadid (küsi apteekrilt või arstilt, kas teie muud ravimid on seda tüüpi).
- Suukaudsed rasestumisvastased preparaadid.
- Ravimid, mis kuuluvad antiarütmikumide rühma (nt amiodaroon, disopüramiid, prokaiinamiid, kinidiin ja sotalool).
- Muud ravimid, mis mõjutavad teie südant (nt klorokviin, halofantriin, klaritromütsiin, haloperidool, metadoon, moksifloksatsiin).

Zokinvy koos toidu ja joogiga

Ärge võtke Zokinvyt koos toidu või jookidega, mis sisaldavad greipi, jõhvikaid, granaatõuna või pomerantsi (mõruapelsini) (nt apelsinimarmelaad). Neid puuvilju sisaldavad toidud või joogid võivad suurendada Zokinvy kõrvaltoimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Zokinvy kasutamist rasedatel ei ole uuritud.

Zokinvy kasutamine raseduse ajal ei ole soovitatav.

Rasestumisvõimelised naised peavad Zokinvy võtmise ajal ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast viimase annuse võtmist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Rasestumisvõimelise naispartneriga mehed peavad Zokinvy võtmise ajal ja vähemalt kolme kuu jooksul pärast viimase annuse võtmist kasutama

efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Lisage barjäärimeetod, kui kontratseptsiooniks kasutatakse süsteemseid steroide.

Ei ole teada, kas Zokinvy eritub rinnapiima ja võib mõjutada rinnaga toidetavat imikut. Kui soovite imetada, arutage esmalt oma arstiga ravimi kasulikkust ja võimalikke riske, mis kaasnevad ravimi kasutamise või Zokinvyga ravimise lõpetamisega.

Veel ei ole teada, kas see ravim mõjutab meeste või naiste viljakust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zokinvy mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate kasutamise võimet. Pärast Zokinvy manustamist võib tekkida väsimus.

Zokinvy sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Zokinvyt võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

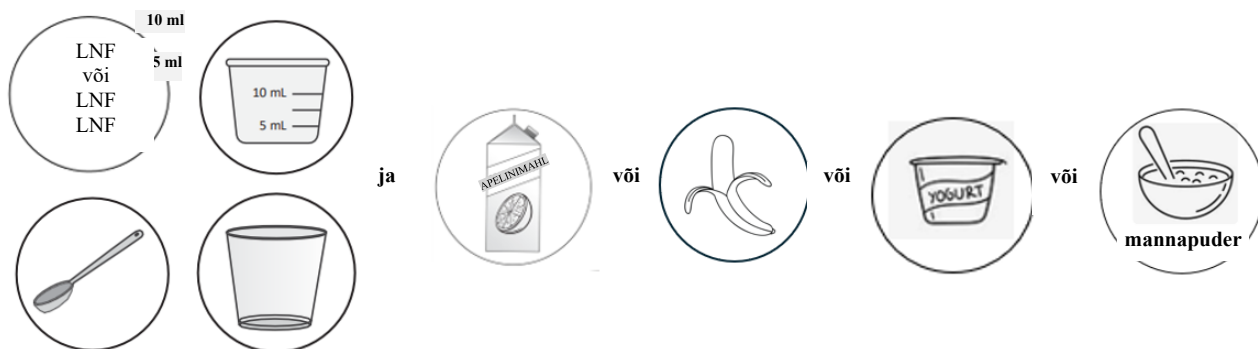
- Zokinvyt võetakse üks või kaks kapslit kaks korda ööpäevas, ligikaudu 12-tunnise vahega (hommikul ja õhtul) koos toiduga. Zokinvy annus sõltub teie pikkusest ja kehamassist.
- Teie arst määrab teile õige Zokinvy algannuse. See võib tähendada eri tugevusega kapslite võtmist vajaliku annuse saavutamiseks. Pärast 4-kuulist ravi Zokinvyga võib arst teie annust suurendada.
- Veenduge, et teate kapslite arvu, mida peate võtma iga annuse jaoks, ja iga vajaliku kapsli tugevust. Paluge arstil, apteekril või meditsiiniõel see üles kirjutada (sh iga annuse jaoks võetava(te) kapsli(te) värvus).
- Võtke kapslid koos toiduga; jooge piisavalt vett, et kapsleid oleks parem neelata. Zokinvy võtmine koos toiduga võib aidata vähendada kõrvaltoimeid.

Kui te ei saa Zokinvy kapslit tervena alla neelata

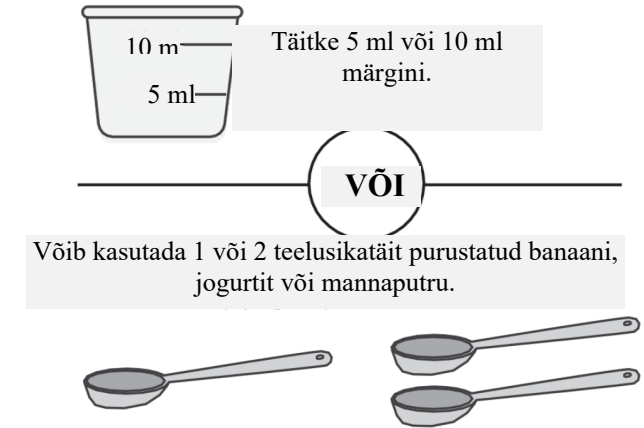
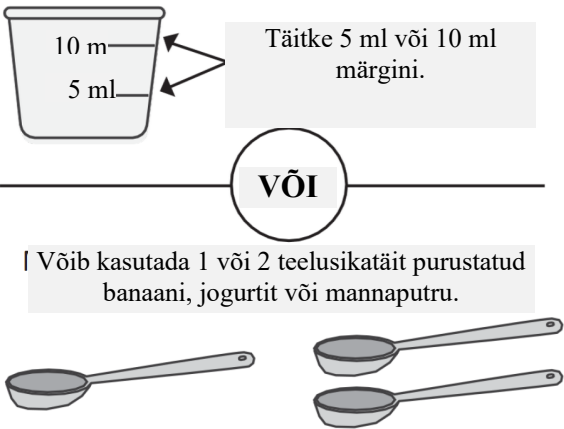
- Kui te ei saa Zokinvy kapslit tervena alla neelata, kasutage järgmisi kapsli sisu apelsinimahla, purustatud banaani, jogurti või mannapudruga segamise juhiseid. Kapsli sisu **ei tohi** segada **õunakastme, maapähklivõi ega kaerajahupudruga**.

Mida on vaja Zokinvy segamiseks apelsinimahla, purustatud banaani, jogurti või mannapudruga

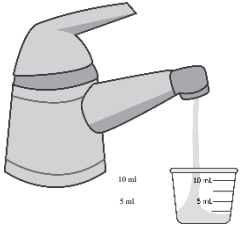
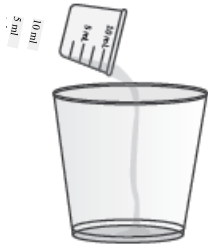
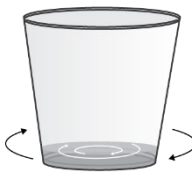
- Segage igal korral värske Zokinvy annus.
- Võtke annuseks vajalik arv Zokinvy kapsleid. Pange kapsel või kapslid puhtale tasapinnale.
- Kasutage ainult apelsinimahla, purustatud banaani, jogurtit või mannaputru. Ärge segage Zokinvyt muude toitudega.
- Apelsinimahlaga segamisel: puhas ravimitops mõõtenivoodega 5 ml ja 10 ml VÕI purustatud banaani, jogurti või mannapudruga segamisel: puhas teelusikas.
- Igale segatava Zokinvy kapsli jaoks tuleb võtta puhas tops.
- Segamiseks on vaja puhast lusikat.



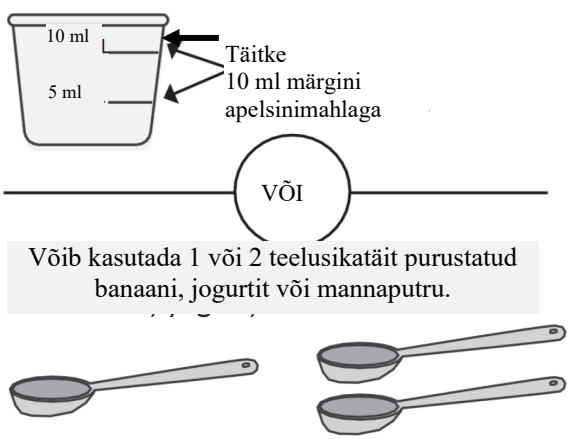
Kuidas segada Zokinvyt apelsinimahla, purustatud banaani, jogurti või mannapudruga

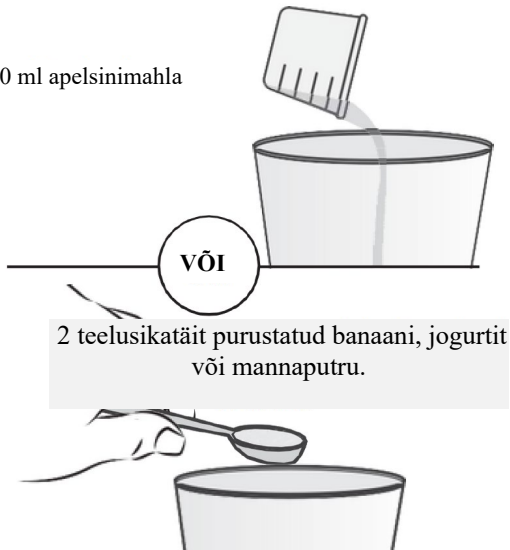
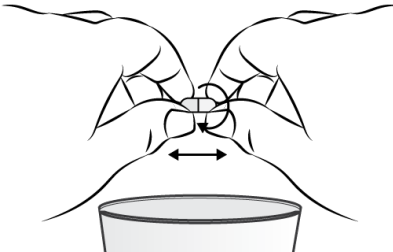
1. samm (joonis A). • Apelsinimahlaga segamisel mõõtke puhta ravimitopsi abil kas 5 ml või 10 ml apelsinimahla. • Pehme toiduga segamisel mõõtke 1 või 2 teelusikatäit purustatud banaani, jogurtit või mannaputru. • Võite valida, kas kasutate 5 ml või 10 ml apelsinimahla VÕI 1 või 2 teelusikatäit purustatud banaani, jogurtit või mannaputru.	
2. samm. Pange 1. sammuga mõõdetud apelsinimahl, purustatud banaan, jogurt või mannapuder puhtasse topsi.	

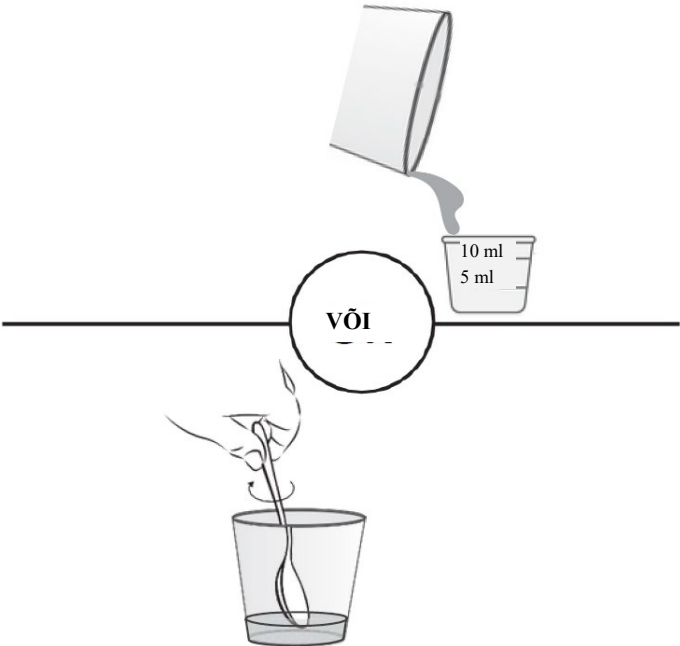
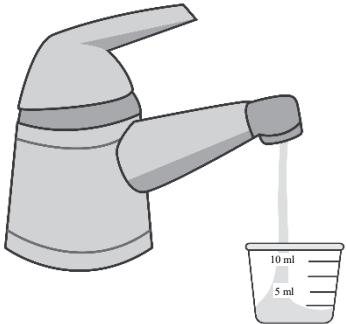
3. samm. - Hoidke Zokinvy kapslit apelsinimahla, purustatud banaani, jogurti või mannapudruga tpsi kohal. - Hoidke kapslit pöidla ja nimetissõrme vahel mõlemalt poolt. - Keerake ja tõmmake kapsel ettevaatlikult lahti.	
4. etapp. Tühjendage kogu kapsli sisu otse apelsinimahla, purustatud banaani, jogurti või mannapudruga tpsi.	
5. etapp. - Segage puhta lusikaga kapsli sisu ja apelsinimahl, purustatud banaan, jogurt või mannapuder hästi segi. - Kui võetakse ainult 1 kapsel, jätkake sammuga 7. - Kui võetakse 2 kapslit, jätkake sammuga 6.	
6. etapp. - Kui võetakse 2 kapslit, korrake samme 1...5 teise kapsliga. - Pärast teise kapsli segamist võib kaks üksikannust ühte tpsi kokku valada või jätta kahte erinevasse tpsi. - Pärast lõpetamist jätkake sammudega 7, 8 ja 9.	
7. etapp. Võtke kogu Zokinvy segu: - koos toiduga; 10 minuti jooksul pärast valmistamist. Iga annus tuleb segada ja manustada 10 minuti jooksul. Segu tohib valmistada ainult selle manustamise ajal.	VÕTKE 10 minuti JOOKSUL 

8. etapp. Apelsinimahla kasutamisel loputage apelsinimahla mõõtmiseks kasutatud ravimitopsi ja täitke see 5 ml veega iga apelsinimahlaga segatud kapsli kohta. Pehme toidu kasutamisel täitke puhas ravimitops iga purustatud banaani, jogurti või mannapudruga segatud kapsli kohta 5 ml veega.	
9. etapp. - Valage 8. sammuga mõõdetud vesi topsi, mida kasutatakse Zokinvy ja apelsinimahla, purustatud banaani, jogurti või mannapudru segamiseks (a). - Keerutage vett topsis ettevaatlikult (b). Jooge vesi ära.	(a)  (b) 

Kui vajate Zokinvy vähendatud ööpäevast annust

1. samm. Apelsinimahlaga segamisel kasutage puhast ravimitopsi, et mõõta 10 ml apelsinimahla. Pehme toiduga segamisel mõõtke 2 teelusikatäit purustatud banaani, jogurtit või mannaputru.	
---	--

2. samm. Pange 1. sammuga mõõdetud apelsinimahl, purustatud banaan, jogurt või mannepuder puhtasse topsi segamiseks.	 10 ml apelsinimahla VÕI 2 teelusikatäit purustatud banaan, jogurtit või manneputru.
3. samm. - Hoidke olenevalt arsti juhistest kas Zokinvy 75 mg või 50 mg kapslit apelsinimahla, purustatud banaan, jogurti või mannepudruga topi kohal. - Hoidke kapslit mõlemalt poolt pöidla ja nimetissõrme vahel. - Keerake ja tõmmake kapsel ettevaatlikult lahti.	
4. etapp. Tühjendage kogu kapsli sisu otse apelsinimahla, purustatud banaan, jogurti või mannepudruga topi.	
5. etapp. Segage puhta lusikaga kapsli sisu ja apelsinimahl, purustatud banaan, jogurt või mannepuder hästi segi.	

6. etapp. Pange pool segu segamistopsist puhtasse ravimitopsi (5 ml apelsinimahla segu või 1 teelusikatäis pehme toidu segu).	
7. etapp. Võtke 5 ml või 1 teelusikatäis segu ravimitopsist: • koos toiduga • 10 minuti jooksul pärast valmistamist. Iga annus tuleb segada ja manustada 10 minuti jooksul. Segu tohib valmistada ainult selle manustamise ajal.	VÕTKE 10 minuti JOOKSUL 
8. etapp. Täitke ravimitops, mida kasutate segu manustamiseks, 5 ml veega.	
9. etapp. Keerutage vett ravimitopsis ettevaatlikult. Jooge vesi ära.	

Jooge Zokinvy võtmise ajal palju vett

Zokinvy võtmise ajal on oluline juua palju vett ja muid vedelikke. See võib aidata vähendada kõhulahtisuse või oksendamisega seotud probleeme.

Küsi arstilt, kui palju vett või muid vedelikke peate iga päev jooma.

Teie arst arutab teiega, milliseid vedelikke võite juua, et saaksite iga päev õige vedelikukoguse.

Ärge tarbige toitu või mahlu, mis sisaldavad greipi, jõhvikaid, granaatõuna või pomerantsi (nimetatakse ka hapu- või mõruapelsiniks).

Kui te võtate Zokinvyt rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate ettenähtust rohkem kapsleid, lõpetage ravimi võtmine ja pidage nõu oma arstiga.

Kui te unustate Zokinvyt võtta

Kui te unustate annuse võtta ning järgmise plaanitud annuseni jääb 8 tundi või rohkem, võtke vahelejäanud annus koos toiduga niipea kui võimalik. Kui järgmise ettenähtud annuseni jääb alla 8 tunni, jätke vahelejäanud annus vahele ja jätkake Zokinvy võtmist järgmise plaanitud annusega.

Kui te lõpetate Zokinvy võtmise

Ärge lõpetage Zokinvy võtmist oma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Ranked kõrvaltoimed. Teatage otsekohe oma arstile, kui teil on:

- püsiv iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus, mis põhjustab isutust, kaalulangust või dehüdratsiooni. Oksendamine või kõhulahtisus on väga sagedased (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st) ja need võivad põhjustada elektrolüütide tasakaalu häireid, mis tingivad lisaravi vajaduse. Arst võib jälgida teie kehakaalu, söögiisu ning toidu ja joogi kogust, et tuvastada võimalikud elektrolüütide tasakaalu häired.
- Pearinglus, uimasus, te minestate või teie südame löögisageduses on muutused (kiired või ebaregulaarsed südamelöögid). Teie arst võib teha elektrokardiogrammi (EKG), et jälgida teie südame löögisagedust, ja võtta vereproovi, et mõõta teie elektrolüütide sisaldusi.

Rääkige kohe oma arstile, kui te märkate ükskõik millist eelpool nimetatud tõsist kõrvaltoimet.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- vereanalüüsides maksaensüümide sisalduse suurenemine, mis näitavad survet maksale
- kõhuvalu
- väsimus
- kõhukinnisus
- siinusinfektsioonid või muud ülemiste hingamisteede infektsioonid
- vereanalüüsides hemoglobiinisalduse vähenemine
- vereanalüüsides bikarbonaadisalduse vähenemine

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- kehavalu, sh seljavalu ja jäsemevalu
- palavik
- vereanalüüsides naatriumi-, kaaliumi-, albumiini- ja kreatiniinisalduse vähenemine
- vereanalüüsides magneesiumisisalduse suurenemine

- köha
- kõhupuhitus
- lööve
- kihelus (sügelev nahk)
- ajuisheemia (insult)
- peavalu
- ninavesisus
- ninakinnisus
- ninaverejooks
- kurguvalu
- depressioon
- suu mädavill (suuhaavandid)
- valulik ketendav turse päraku lähedal (perirektaalne abstsess)
- kopsupõletik
- gripp
- vereanalüüsides vererakkude (nt valgevereliblede) arvu vähenemine
- käte ja jalgade kirvendus (surisemine)
- peapööritus
- jämesoole ärritus, põletik või haavandid (koliit)
- seedehäire (sh puhitustunne, ebamugavustunne, liiga täis kõhu või gaaside tunne)
- mao limaskestast põletik (gastriit)
- jämesoole-, pärasoole- või pärakuverejooks
- nahakuivus
- naha tumenemine (hüperpigmentatsioon)
- rindkerevalu
- külmavärinad
- hammaste murdumine

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zokinvyt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast märget „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis. Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zokinvy sisaldab

- Toimeaine on lonafarniib
- Zokinvy 50 kõvakapsel: üks kapsel sisaldab 50 mg lonafarniibi.
- Zokinvy 75 kõvakapsel: üks kapsel sisaldab 75 mg lonafarniibi.

- Teised koostisosad on järgmised:
Kapsli sisu: kroskarmelloosnaatrium (vt lõik 2 „Zokinvy sisaldab naatriumi“), magneesiumstearaat, poloksameer, povidoon ja kolloidne veevaba ränidioksiid
Kapsli kest:
Zokinvy 50 mg kõvakapslid: želatiin, titaandioksiid, kollane raudoksiid ja päevalille letsitiin
Zokinvy 75 mg kõvakapslid: želatiin, titaandioksiid, kollane raudoksiid, punane raudoksiid ja päevalille letsitiin
Trükivärv: šellak, must raudoksiid

Kuidas Zokinvy välja näeb ja pakendi sisu

Zokinvy 50 mg kõvakapslid on läbipaistmatud kollased kõvakapslid, millele on musta trükivärviga trükitud „LNF“ ja „50“.

Zokinvy 75 mg kõvakapslid on läbipaistmatud heleoranžid kõvakapslid, millele on musta trükivärviga trükitud „LNF“ ja „75“.

Pudel sisaldab 30 kõvakapslit ja kuivatusainet. Kuivatusaine on pakendis ja see on lisatud kapslitega pudelisse.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

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

Infoleht on viimati uuendatud KUU AASTA

Ravim on saanud müügiloo erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimi kohta saadud kogu uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

See infoleht on kõigis ELi/EMP keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.