

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Zokinvy 50 mg kemény kapszula

Zokinvy 75 mg kemény kapszula

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Zokinvy 50 mg kemény kapszula

50 mg lonafarnibot tartalmaz kapszulánként.

Zokinvy 75 mg kemény kapszula

75 mg lonafarnibot tartalmaz kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula)

Zokinvy 50 mg kemény kapszula

4-es méretű kemény kapszula (5 mm x 14 mm), átlátszatlan sárga, fekete színű „LNF” és „50” felirattal.

Zokinvy 75 mg kemény kapszula

3-as méretű kemény kapszula (6 mm x 16 mm), átlátszatlan, világos narancssárga, fekete színű „LNF” és „75” felirattal.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Zokinvy olyan 12 hónapos és idősebb betegek kezelésére javallott, akiknél Hutchinson–Gilford-progeria szindróma vagy a feldolgozáshiányos progeroid laminopathia genetikailag igazol diagnózisa áll fenn, amelyhez vagy a progerinszerű fehérje felhalmozódásával járó, heterozigóta *LMNA* mutáció, vagy homozigóta vagy összetett heterozigóta *ZMPSTE24* mutáció társul.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést az igazolt progeroid szindrómákban vagy a ritka genetikai metabolikus szindrómákban szenvedő betegek kezelésében jártas szakorvosnak kell megkezdenie.

## Adagolás

### Kezdő adag

Az ajánlott kezdő adag minden javallatban naponta kétszer  $115 \text{ mg/m}^2$ . A klinikai vizsgálatokban a Du Bois-képletet alkalmazták, és a testfelületet ennek segítségével kell kiszámítani az adagoláshoz. Minden teljes napi adagot a legközelebbi 25 mg-os adagra kell kerekíteni, és két egyenlő vagy közel egyenlő adagra kell osztani (lásd az 1. táblázatot). Az adagok bevétele között (reggel és este) körülbelül 12 órának kell eltelnie.

**1. táblázat. Ajánlott kezdő adag és adagolási rend  $115 \text{ mg/m}^2$ -es, testfelületen alapuló adagolás esetén**

Testfelület mérete ( $\text{m}^2$ )	A teljes napi adag a legközelebbi 25 mg-ra kerekítve	Reggeli adag kapszulák száma		Esti adag kapszulák száma	
		50 mg lonafarnib	75 mg lonafarnib	50 mg lonafarnib	75 mg lonafarnib
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	

\*A  $0,30 \text{ m}^2$  és  $0,38 \text{ m}^2$  közötti testfelületű betegek esetén a 75 mg-os kapszula tartalmát 10 ml narancslével kell összekeverni. A keverék fele (5 ml) a lonafarnib  $37,5 \text{ mg}$ -os adagjának felel meg. Ezt az adagot naponta kétszer kell elkészíteni és elfogyasztani (lásd 6.6 pont).

### Fenntartó adag

A napi kétszer  $115 \text{ mg/m}^2$ -es kezdőadagot alkalmazó 4 hónapos kezelést követően az adagot napi kétszer (reggel és este alkalmazandó)  $150 \text{ mg/m}^2$ -es fenntartó adagra kell emelni. Minden teljes napi adagot a legközelebbi 25 mg-os adagra kell kerekíteni, és két egyenlő vagy közel egyenlő adagra kell osztani (lásd 2. táblázat).

**2. táblázat: Javasolt fenntartó adag és adagolási rend  $150 \text{ mg/m}^2$ -es, testfelületen alapuló adagolás esetén**

Testfelület mérete ( $\text{m}^2$ )	A teljes napi adag a legközelebbi 25 mg-ra kerekítve	Reggeli adag kapszulák száma		Esti adag kapszulák száma	
		50 mg	75 mg	50 mg	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

### Kihagyott adag

Ha egy adag kimaradt, azt a lehető leghamarabb, legfeljebb 8 órával a következő tervezett adag bevétele előtt, étkezés közben kell bevenni. Ha kevesebb mint 8 óra marad a következő tervezett adag előtt, akkor az elfelejtett adagot ki kell hagyni, és az adagolási rendet a következő tervezett adaggal kell folytatni.

*A 115 mg/m<sup>2</sup>-es kezdőadagot szedő, 0,30 m<sup>2</sup> és 0,38 m<sup>2</sup> közötti testfelületű betegek*

A betegeknek 75 mg-os napi adagot kell kapniuk (37,5 mg naponta kétszer). A 75 mg-os lonafarnib kapszula tartalmát 10 ml narancslével kell összekeverni. A 10 ml-es keveréknek csak a felét kell elfogyasztani (lásd 6.6 pont).

*Dózismódosítás tartós, kiszáradáshoz vagy testtömegcsökkenéshez vezető hányásban és/vagy hasmenésben szenvedő betegeknél*

Azoknál a betegeknél, akiknek az adagját naponta kétszer 150 mg/m<sup>2</sup>-re növelték, és akiknél ismételtén kiszáradáshoz vagy testtömegcsökkenéshez vezető hányás és/vagy hasmenés jelentkezik (lásd 4.4 pont), az adag a napi kétszer 115 mg/m<sup>2</sup>-es kezdő dózissá csökkenthető. Minden napi adagot a legközelebbi 25 mg-os adagra kell kerekíteni, és két egyenlő vagy közel egyenlő adagra kell osztani (lásd 1. táblázat).

*Kiszáradáshoz vagy testtömegcsökkenéshez vezető hányás és/vagy hasmenés megelőzése vagy kezelése*  
Fontolóra vehető a hányás és/vagy hasmenés hányáscsillapító és/vagy hasmenés elleni gyógyszerrel való megelőzése vagy kezelése (lásd 4.4 pont).

*Dózismódosítás azoknál a betegeknél, akik már egy közepes CYP3A-gátlót szednek (lásd 4.5 pont)*

Ha a lonafarnibot egy közepes CYP3A-gátlót tartalmazó, már zajló kezelés kiegészítéseként alkalmazzák, észszerű lehet a lonafarnib alacsonyabb kezdő adagjának alkalmazása. Ha az egyidejűleg szedett közepes CYP3A-gátló alkalmazását leállítják, a lonafarnib adagja emelhető (testfelületen alapuló adagolás).

*Dózismódosítás a CYP3A4 ismert diszfunkcionális polimorfizmusában szenvedő betegeknél*

A beteg napi lonafarnib adagját 50%-kal csökkenteni kell, és a napi csökkentett adagot két egyenlő adagra kell osztani. Minden adagot a legközelebbi 25 mg-os adagra kell kerekíteni. Az adagolási rend vagy naponta kétszer 25 mg, vagy naponta kétszer 50 mg, vagy naponta kétszer 75 mg. Azoknál a betegeknél, akiknél a csökkentett napi adag 50 mg (naponta kétszer 25 mg), az 50 mg-os lonafarnib kapszula tartalmát 10 ml narancslével kell összekeverni a helyes adag eléréséhez. A 10 ml-es keveréknek csak a felét (5 ml) kell elfogyasztani (lásd 6.6 pont). A QTc monitorozása javasolt.

*Dózismódosítás olyan betegeknél, akiknél valamilyen sebészeti beavatkozás miatt parenterális midazolám alkalmazására van szükség*

A midazolám egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.5 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél műtéti beavatkozás miatt parenterális midazolám alkalmazására van szükség, a lonafarnib adását a midazolám alkalmazása előtt 14 nappal fel kell függeszteni, egészen a midazolám alkalmazását követő 2 napig bezárólag.

*Speciális kölcsönhatások élelmiszerekkel és italokkal*

A lonafarnib nem szedhető együtt grépfrútot, tőzegáfonyát, gránátalmát vagy sevillai narancsot, más néven keserűnarancsot tartalmazó élelmiszerekkel (*pl.* narancslekvár) vagy gyümölcslevekkel (lásd 4.5 pont). A lonafarnib ilyen gyümölcsöket vagy gyümölcsleveket tartalmazó étellel vagy itallal történő bevétele fokozhatja a lonafarnib okozta mellékhatásokat.

### Különleges betegcsoportok

*Májkárosodásban szenvedő betegek*

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh A. vagy B. osztály) szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására. A lonafarnib súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C. osztály) szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

*Vesekárosodásban szenvedő betegek*

A lonafarnibot nem vizsgálták vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Mivel a lonafarnib és a HM21 metabolit csak korlátozott mértékben választódik ki a vizelettel, vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására (lásd 4.4 és 5.2 pont).

### *Gyermekek és serdülők*

Az adagolás felnőttek és 12 hónapos és annál idősebb gyermekek esetén megegyezik.

A lonafarnib biztonságosságát és hatásosságát 12 hónapnál fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.1 pont).

### Az alkalmazás módja

A lonafarnib szájon át alkalmazandó. A kapszulát egészben kell lenyelni. A kapszulát nem szabad szétrágni. Minden adagot étkezés közben kell bevenni.

Azokra a betegekre vonatkozóan, akik nem képesek a kapszulát egészben lenyelni, a kapszula tartalmának narancslével való összekeverésére vonatkozó utasítások a 6.6 pontban találhatók.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a farnezil-transzferáz osztály bármely más tagjával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Erős CYP3A-gátlókkal való egyidejű alkalmazás (lásd 4.5 pont).

Olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, amelyek túlnyomórészt a CYP3A4 által metabolizálódnak, mint például a midazolám, az atorvasztatin, a lovasztatin és a szimvasztatin (lásd 4.2, 4.4 és 4.5 pont).

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek (Child-Pugh C. osztály) (lásd 5.2 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Életkor a kezelés megkezdésekor

A lonafarnibbal történő kezelést a diagnózis felállítása után azonnal meg kell kezdeni. A klinikai adatok azt mutatják, hogy azoknál a Hutchinson–Gilford progéria szindrómában (HGPS) szenvedő betegeknél, akik 10 évesen vagy annál idősebb korban kezdték meg a kezelést, kisebb a lonafarnib-kezelés várható előnye a túlélésre nézve, mint azoknál, akik fiatalabb korban kezdték meg a kezelést (lásd 5.1 pont).

Idősebb betegeknél a lonafarnib-kezelés megkezdésekor mérlegelni kell a mellékhatásokat (*azaz* hányás, hányinger és hasmenés) a kezelés első néhány hónapjában.

#### Gastrointestinalis mellékhatások és kiszáradás

Elektroliteltérésekről (hypermagnesaemia, hypokalaemia, hyponatraemia) számoltak be (lásd 4.8 pont). A gastrointestinalis mellékhatások súlyosságát szorosan ellenőrzés alatt kell tartani, különösen a kezelés első 4 hónapja során. Ha gastrointestinalis mellékhatások jelentkeznek, rendszeresen ellenőrizni kell a beteg testtömegét, illetve kalória- és folyadékbevitelét. Egyes esetekben a tartós hasmenés hypovolaemiához vezethet, amely infúziós vagy orális kezelést igényel.

Azoknál a betegeknél, akiknél hasmenés alakul ki és ez ellen loperamid-kezelésben részesülnek, monitorozni kell a loperamid fokozott expozíciójával járó mellékhatásokat (lásd 4.5 pont).

#### Műtét miatt parenterális midazolámot igénylő betegek

A lonafarnib és a midazolám egyidejű alkalmazása (lásd 4.3 és 4.5 pont) a túlzott mértékű szedáció és a légzésdepresszió fokozott kockázata miatt ellenjavallt. Azon betegek esetében, akiknél a műtéti beavatkozás során az anaesthesia részeként midazolámot kell alkalmazni, a lonafarnib-kezelést a parenterális midazolám alkalmazása előtt 14 nappal fel kell függeszteni, egészen a midazolám alkalmazását követő 2 napig bezárólag.

### Kóros májfunkció

A májenzimek, például a glutamát-oxálacetát-transzamináz vagy a glutamát-piruvát-transzamináz szintjének emelkedését jelentették (lásd 4.8 pont). A csökkent májfunkció jeleit és tüneteit rendszeresen ellenőrizni kell. A májfunkciót évente, illetve a májfunkciós zavar bármely új vagy súlyosbodó jelének vagy tünetének megjelenésekor meg kell vizsgálni.

### Nephrotoxicitás

A lonafarnib a humán dózissal megközelítőleg megegyező plazma expozíciók mellett nephrotoxicitást váltott ki patkányoknál, a klinikai kémiai és vizeletvizsgálatokban tapasztalható eltérések mellett (lásd 5.3 pont). A csökkent veseműködés jeleit és tüneteit rendszeresen ellenőrizni kell. A vesefunkciót évente, illetve a veseműködési zavar bármely új vagy súlyosbodó jelének vagy tünetének megjelenésekor meg kell vizsgálni.

### Retinatoxicitás

A lonafarnib a humán dózishoz hasonló plazma expozíciók mellett majmokban pálcikafüggő, gyenge fény melletti látásromlást okozott (lásd 5.3 pont). Évente, valamint a kezelés alatt fellépő bármilyen új látászavar kialakulásakor szemészeti vizsgálatot kell végezni.

### Közepes és erős CYP3A-induktorok egyidejű alkalmazása

A közepes és erős CYP3A-induktorok egyidejű alkalmazása kerülendő, mivel ezek csökkenthetik a lonafarnib hatásosságát (lásd 4.5 pont).

### CYP3A-gátlók egyidejű alkalmazása

A lonafarnib és az erős CYP3A-gátlók egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.5 pont).

### Gyenge CYP3A-induktorok egyidejű alkalmazása

A gyenge CYP3A-induktorok egyidejű alkalmazása kerülendő, mivel ezek csökkenthetik a lonafarnib hatásosságát. Ha alkalmazásuk elkerülhetetlen, a lonafarnib adagjának módosítására nincs szükség (lásd 4.5 pont).

### A CYP3A4 ismert diszfunkcionális polimorfizmusával rendelkező betegek

A CYP3A4 diszfunkcionális polimorfizmusa esetén a kezelést a javasolt adag 50%-ával kell megkezdeni. A QTc monitorozása szükséges (lásd 4.2 és 4.5 pont).

### Egyéb progeroid szindrómák

A lonafarnib várhatóan nem hatásos az *LMNA*-tól vagy a *ZMPSTE24*-tól eltérő gének mutációi által okozott progeroid szindrómák, valamint a progerinszerű fehérjék felhalmozódásával nem összefüggő laminopathiák kezelésében. A lonafarnib várhatóan nem hatásos a következő progeroid szindrómák kezelésében: Werner-szindróma, Bloom-szindróma, Rothmund–Thomson-szindróma, Cockayne-szindróma, xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophia és ataxia-telangiectasia.

### Ismert hatású segédanyagok

A Zokinvy kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A lonafarnib a CYP3A4 és 3A5 révén metabolizálódik, emellett egy közepes CYP3A4-gátló. Így önmaga gátolja a saját metabolizmusát. A lonafarnib többszöri adagját (naponta kétszer 75 mg 6 napig) követően a  $C_{max}$  körülbelül négyszeres emelkedése figyelhető meg az egyszeri adaghoz (75 mg) képest. A  $C_{max}$ - és az AUC-értékek alapján nyilvánvaló volt a hatóanyag akkumulációja egyensúlyi állapotban. Ugyanez volt érvényes a lonafarnib fő metabolitjára, de nagyságrendileg kisebb mértékben.

### Más gyógyszerek hatása a lonafarnibra

#### Erős CYP3A-gátlók

Egészséges felnőtteknél a lonafarnib és az erős CYP3A-gátló ketokonazol együttes alkalmazásakor a ketokonazol (200 mg 5 adaghoz) a lonafarnib (egyszeri 50 mg-os adag)  $C_{max}$ -értékét 3,7-szeresére, az AUC-értékét pedig 5,3-szeresére növelte. Ez a mellékhatások fokozott kockázatához vezethet. Ezért a lonafarnib és az erős CYP3A-gátlók egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

#### Közepes CYP3A-gátlók

A többszöri adagolású (naponta kétszer 75 mg 6 napig, majd flukonazzal együtt 4 napig) lonafarnib-kezelés mellett a közepes CYP3A4-gátló flukonazol (naponta egyszer 200 mg 4 napig) alkalmazva a lonafarnib-expozíció eltérései nem tekinthetők klinikailag jelentősnek ( $C_{max}$  változatlan, AUC 1,2-szeres csökkenés). A többszöri adagban alkalmazott lonafarnibot követő autoinhibitoros hatáson kívül további gátlás nem figyelhető meg, ha a kezelést a közepes CYP3A4-gátló flukonazzal egészítik ki. Ugyanakkor a lonafarnibnak egy közepes CYP3A-gátlót tartalmazó, már zajló kezelés kiegészítéseként történő alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges, és észszerű lehet az alacsonyabb kezdő dózis alkalmazása (lásd 4.2 és 4.4 pont).

#### Gyenge CYP3A-gátlók

Gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálatokat gyenge CYP3A-gátlókkal nem végeztek. A dózis módosítása nem szükséges, azonban, ha a gyenge CYP3A-gátló egyidejű alkalmazása tartós toxicitást idéz elő, a lonafarnib adagját 50%-kal csökkenteni kell, és javasolt a QTc monitorozása (lásd 4.2 és 6.6 pont).

#### Erős CYP3A-induktorok

Egy (100 mg ritonavir egyszeri orális adagjával kombinált) 50 mg-os egyszeri orális lonafarnib-adag 600 mg rifampin 8 napig történő, napi egyszeri alkalmazását követő egyidejű alkalmazása a lonafarnib  $C_{max}$ -értékét 12,5-ed részére, AUC-értékét pedig 50-ed részére csökkentette az egészséges felnőtteknél önmagában alkalmazott rifampinhez képest. Nem állnak rendelkezésre hatásossági adatok, amelyek igazolnák, hogy a lonafarnib továbbra is hatékony marad, ha erős CYP3A-induktorral egyidejűleg alkalmazzák. Ezért a lonafarnib és egy erős CYP3A-induktor egyidejű alkalmazása kerülendő, és más terápiás alternatívákat kell keresni (lásd 4.4 pont).

#### Közepes CYP3A-induktorok

Interakciós vizsgálatokat közepesen erős CYP3A induktorokra vonatkozóan nem végeztek. Nem állnak rendelkezésre hatásossági adatok, amelyek igazolnák, hogy a lonafarnib továbbra is hatékony marad, ha közepes CYP3A-induktorral egyidejűleg alkalmazzák. Ezért a lonafarnib és egy közepes CYP3A-induktor egyidejű alkalmazása kerülendő, és más terápiás alternatívákat kell keresni (lásd 4.4 pont).

## Gyenge CYP3A-induktorok

Interakciós vizsgálatokat gyenge CYP3A induktorokkal nem végeztek. Nem állnak rendelkezésre hatásossági adatok, amelyek igazolnák, hogy a lonafarnib továbbra is hatékony marad, ha gyenge CYP3A-induktorral egyidejűleg alkalmazzák. Ezért a lonafarnib és egy gyenge CYP3A-induktor egyidejű alkalmazása kerülendő, és más terápiás alternatívákat kell keresni (lásd 4.2 és 4.4 pont). Ha elkerülhetetlen a gyenge CYP3A-induktorral való együttes alkalmazás, a lonafarnib aktuális adagját kell fenntartani. Ha a betegnél még nem vezették be a napi kétszeri 150 mg/m<sup>2</sup> fenntartó dózist, a tervezett dózisemelés időzítését nem szabad megváltoztatni.

### A lonafarnib anyagcseréjét befolyásoló bizonyos élelmiszerek és gyümölcslevek

A grépfrút, a tőzegáfonya, a gránátalma és a sevillai, más néven keserűnarancs (*pl.* narancslekvár formájában) gátolja a CYP3A-rendszert. A lonafarnib szedése alatt kerülni kell az ilyen gyümölcsöket tartalmazó étel vagy gyümölcsleves fogyasztását (lásd 4.2 pont).

## A lonafarnib hatása más gyógyszerekre

### CYP3A4-szubsztrátok

A lonafarnib a CYP3A4 gátlója. Amikor a lonafarnibot egészséges felnőtt alanyonál a CYP3A4-szubsztrát midazolámmal együtt alkalmazták, a többszöri adagban alkalmazott lonafarnib (naponta kétszer 100 mg, 5 egymást követő napon keresztül) 2,8-szeresére növelte a midazolám (egyszeri 3 mg-os orális adag) C<sub>max</sub>-értékét, és 7,4-szeresére az AUC-értékét. Ez az interakció tehát növeli a túlzott szedáció és a légzésdepresszió kockázatát. Ezért a lonafarnib és a midazolám egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

Interakciós vizsgálatokat HMG-CoA-reduktáz-gátlókkal nem végeztek. A HMG-CoA-reduktáz-gátló atorvasztatin, lovasztatin és szimvasztatin metabolizmusa egyaránt a CYP3A-tól függ. A lonafarnib egy potens *in vivo* CYP3A-mechanizmus-alapú gátló, és atorvasztatinnal, lovasztatinnal vagy szimvasztatinnal egyidejűleg adva a lonafarnib várhatóan növeli ezen sztatínok plazmakoncentrációját. Ez a myopathia, így a rhabdomyolysis fokozott kockázatát eredményezi. Ezért a lonafarnib és az atorvasztatin, lovasztatin, illetve szimvasztatin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

### Loperamid

Amikor egészséges felnőtt alanyokban a lonafarnib és loperamid kombinációját alkalmazták, a több adagban alkalmazott lonafarnib (naponta kétszer 100 mg, 5 egymást követő napon keresztül) 3,1-szeresére növelte a loperamid (egyszeri 2 mg-os orális adag) C<sub>max</sub>-értékét és 4-szeresére az AUC-t. A loperamid adagja nem haladhatja meg a napi 1 mg-ot (lásd 4.4 pont). Amennyiben naponta több mint 1 mg loperamid alkalmazása szükséges, az adagot lassan, elővigyázatosan, a hasmenés kezeléséhez szükséges mértékben kell emelni.

### CYP2C19-szubsztrátok

Egészséges felnőtt alanyonál a lonafarnib és a CYP2C19-szubsztrát omeprazol egyidejű alkalmazásakor a több adagban alkalmazott lonafarnib (naponta kétszer 75 mg, 5 egymást követő napon) 28%-kal növelte az omeprazol (egyszeri 40 mg-os orális adag) C<sub>max</sub>-értékét, illetve 60%-kal az AUC-értékét. A CYP2C19-szubsztrátnak minősülő gyógyszereket szedő betegeket ebben az időszakban meg kell figyelni a lehetséges mellékhatások szempontjából, és szükség esetén módosítani kell az adagot.

### MATE1 és MATE2-K

*In vitro* adatok alapján a lonafarnib klinikailag releváns maximális szisztémás koncentrációkban MATE1/MATE2-K-gátló, és potenciálisan klinikailag releváns kölcsönhatást válthat ki. Jelenleg a MATE1/MATE2-K egyetlen klinikailag releváns ismert szubsztrátja a metformin. A metformin és a



lonafarnib együttes alkalmazása kerülendő. Ha metformin alkalmazása szükséges, az orvosnak gondosan figyelemmel kell kísérnie, hogy nem alakul-e ki gyógyszerkölcsonhatás a lonafarnibbal.

### P- glikoprotein szubsztrátok

Egészséges felnőtt alanyoknál a lonafarnib és a P-glikoprotein szubsztrát fexofenadin egyidejű alkalmazásakor a többszöri adagban adott lonafarnib (naponta kétszer 100 mg, 5 egymást követő napon keresztül) 21%-kal növelte a fexofenadin (egyszeri 180 mg-os orális adag)  $C_{max}$ -értékét és 24%-kal az AUC-t. Amennyiben a lonafarnibet P-glikoprotein szubsztrátokkal (pl. digoxin, dabigatrán) együtt alkalmazzák, amelyeknél a minimális koncentrációváltozás is súlyos vagy életveszélyes toxicitáshoz vezethet, monitorozni kell a mellékhatásokat, és a P-glikoprotein szubsztrát adagját a készítmény engedélyezett kísérőiratainak megfelelően csökkenteni kell.

### OCT1-szubsztrátok

*In vitro* vizsgálatok alapján a lonafarnib klinikailag releváns szisztémás koncentrációk mellett OCT1-gátló. Ennek klinikai jelentősége azonban jelenleg nem ismert.

### Orális fogamzásgátlók

Az egyidejűleg alkalmazott lonafarnib és orális fogamzásgátló kölcsönhatásának értékelésére nem végeztek vizsgálatokat. Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Zokinvy-kezelés alatt és legalább egy hétig az utolsó adag bevitelét követően (lásd 4.6 pont).

### Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Zokinvy-kezelés alatt és legalább egy hétig az utolsó adag bevitelét követően. A fogamzóképes korú, női partnerrel rendelkező férfiaknak hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a Zokinvy-kezelés alatt és az utolsó adagot követően legalább három hónapig.

A Zokinvy fogamzásgátló szteroidokra kifejtett hatását nem vizsgálták. Ha szisztémásan alkalmazott szteroidokat alkalmaznak fogamzásgátlásra, barrier-elvű módszert kell alkalmazni.

### Terhesség

Az lonafarnib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem vagy csak korlátozott mértékben áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A lonafarnib alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a lonafarnib kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Állatkísérletekben kimutatták, hogy a lonafarnib kiválasztódik az anyatejbe (a részleteket lásd az 5.3 pontban). Az anyatejvel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik-e fel, vagy a lonafarnib kezelést szakítják-e meg – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a terápia előnyét az anya szempontjából.

## Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a lonafarnib emberi termékenységre kifejtett hatásával kapcsolatosan. Állatkísérletekben a lonafarnib elváltozásokat okozott a férfi és női reproduktív traktusokban és a reszorpciós folyamatokban (lásd 5.3 pont). A lonafarnib emberi termékenységre gyakorolt lehetséges hatása jelenleg nem ismert.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A lonafarnib kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A lonafarnib alkalmazása után fáradtság léphet fel (lásd 4.8 pont).

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban előforduló mellékhatások a következők: hányás (86%), hasmenés (78%), a glutamát-oxálacetát-transzamináz emelkedett szintje (64%), a glutamát-piruvát-transzamináz emelkedett szintje (50%), étvágycsökkenés (41%), hányinger (38%), hasi fájdalom (35%), fáradtság (29%), testtömegcsökkenés (27%), székrekedés (18%) és felső légúti fertőzés (11%). A legtöbb mellékhatás a kezelés megkezdését követő 4 héten belül jelentkezett, és általában a kezelés időtartamának növekedésével folyamatosan csökkent.

A legsúlyosabb mellékhatások a glutamát-piruvát-transzamináz emelkedett szintje (3,6%), a glutamát-oxálacetát-transzamináz emelkedett szintje (3,6%), az agyi ischaemia (3,2%), a láz (1,6%) és a kiszáradás (1,6%).

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok során jelentkező mellékhatásokat a 3. táblázat ismerteti szervrendszerek és javasolt kifejezések szerint. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások gyakoriság szerint csökkenő sorrendben kerülnek feltüntetésre az egyes szervrendszerek esetében.

### 3. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Felső légúti fertőzés	Fertőzés Rhinitis Gastroenteritis Influenza Oralis pustula Perirectalis tályog Pneumonia Sinusitis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Csökkent haemoglobinszint	Csökkent fehérvérsejtszám
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Étvágycsökkenés Testtömegcsökkenés	Kiszáradás Hypermagnesaemia Hypokalaemia Hypalbuminaemia Hyponatraemia
Pszichiátriai kórképek		Depressziós hangulat
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Agyi ischaemia Fejfájás Szédülés Paraesthesia
Légzőszervi, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Köhögés Orrvérzés Laryngealis/oropharyngealis fájdalom Orrdugulás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányás Diarrhoea Nausea Hasi fájdalom <sup>a</sup> Székrekedés	Szélgörcs Colitis Dyspepsia Gastritis Alsó gastrointestinalis vérzés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint Csökkent vérbikarbonátszint	Csökkent vérkreatininszint
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Bőrkiütés Pruritus Bőrszárazság Bőr hyperpigmentatio
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei		Musculoskeletalis fájdalom Hátfájás Végtagfájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság	Láz Mellkasi fájdalom Hidegrázás
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Fogtörés

<sup>a</sup> A hasi fájdalom magában foglalja a hasi fájdalmat és a gyomortáji fájdalmat.

## Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

### *Gastrointestinalis mellékhatások*

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a gastrointestinalis mellékhatások (hányás [85,7%], hasmenés [77,8%], hányinger [38,1%]) voltak. A kezeléssel összefüggő hányásban szenvedő betegek közül 29-nél (53,7%) jelentkezett 1. fokú (a meghatározás szerint beavatkozást nem igénylő) hányás és 25-nél (46,3%) 2. fokú (a meghatározás szerint járóbeteg-ellátás keretében alkalmazott intravénás hidratálást; orvosi beavatkozást igénylő) hányás. A kezeléssel összefüggő hányingertől szenvedő betegek közül 23-nál (95,8%) jelentkezett 1. fokú hányinger (az étvágy elvesztése az étkezési szokások megváltoztatása nélkül), 1-nél (4,2%) pedig 2. fokú hányinger (az orális bevitel jelentős csökkenése jelentős testtömegcsökkenés, kiszáradás vagy alultápláltság nélkül). A ProLon1 vizsgálatban a kezelés első 4 hónapjában 19 betegnél (67,9%) jelentkezett hányás, és 10 betegnél (35,7%) jelentkezett hányinger. A kezelés végéig 4 betegnek (14,3%) volt szüksége hányáscsillapítókra vagy hányinger elleni készítményekre (lásd 4.4 pont). Összesen 4 beteg hagyta abba a kezelést, főként hányinger vagy hányás miatt.

A kezeléssel összefüggő hasmenésben szenvedő betegek többsége (körülbelül 94%) enyhe vagy közepesen súlyos hasmenést tapasztalt; 38 beteg (77,6%) 1. fokú (a meghatározás szerint a kiindulási értékhez képest naponta 4 alkalomnál kevesebbel nőtt a székélések száma) és 8 beteg (16,3%) 2. fokú kezeléssel összefüggő hasmenést jelentett (a meghatározás szerint a kiindulási értékhez képest napi 4–6 alkalommal nőtt a székélések száma; korlátozva a mindennapi alapvető tevékenységeket). Három beteg (6,1%) 3. fokú hasmenésről számolt be (a meghatározás szerint napi legalább 7 alkalommal több széklet a kiindulási értékhez képest; kórházi ápolás javallott; az osztómiás kimenet súlyos mértékben növekedett a kiindulási értékhez képest; korlátozva a napi önellátási tevékenységeket). A ProLon1 vizsgálatban a kezelés első 4 hónapjában 23 betegnek (82,1%) volt hasmenése; a kezelés végéig pedig 3 betegnek (10,7%) volt hasmenése. Tizenkét beteget (42,9%) loperamiddal kezeltek.

### *Elektroliteltérések*

Elektroliteltérések (hypermagnesaemia, hypokalaemia, hyponatraemia) 4 betegnél (6,3%) fordultak elő. A hypermagnesaemiát tapasztaló 2 beteg közül 2-nél (100%) jelentkezett 1. fokú hypermagnesaemia (a meghatározás szerint a normálérték felső határát meghaladó, legfeljebb 3,0 mg/dl-es érték; a normálérték felső határát meghaladó, legfeljebb 1,23 mmol/l-es érték). A hypokalaemiát tapasztaló 2 beteg közül 1-nél (50%) jelentkezett 1. fokú hypokalaemia (a meghatározás szerint a normál tartomány alsó határát meghaladó, legfeljebb 3,0 mmol/l-es érték), 1 betegnél pedig (50%) 3. fokú hypokalaemia (a meghatározás szerint legalább 3,0–2,5 mmol/l közötti érték; kórházi ellátás javallott). A hyponatraemiában szenvedő 1 beteg közül 1-nél (100%) jelentkezett 1-es fokozatú hyponatraemia (a meghatározás szerint a normál tartomány alsó határát meghaladó, legfeljebb 130 mmol/l-es érték). Kiszáradást 3 (4,8%) beteg tapasztalt. A kiszáradást tapasztaló 3 beteg közül 1 betegnél (33,3%) fordult elő 1. fokú kiszáradás (a meghatározás szerint javallott a fokozott folyadékbevitel szájon át; száraz nyálkahártyák; csökkent bőrturgor), 2 betegnél (66,7%) pedig 2. fokú kiszáradás (a meghatározás szerint intravénás folyadékbevitel javallott).

### *Az transzamináz szintjének emelkedése*

A glutamát-piruvát-transzamináz szintjének emelkedését 14 (a betegek 50,0%-ánál) beteg esetén jegyezték fel a ProLon1 vizsgálatban. Az emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szinttel rendelkező betegek közül 11 (78,6%) betegnél észleltek 1. fokú emelkedést (a meghatározás szerint a normál érték felső határának több mint 3,0-szerese, ha a kiindulási érték rendellenes volt), 1 betegnél (7,1%) 2. fokú emelkedést (a normálérték felső határának több mint 3,0-5,0-szerese, ha a kiindulási érték rendellenes volt), 2 betegnél (14,3%) pedig 3. fokú emelkedést (a normálérték felső határának több mint 5,0-20,0-szerese, ha a kiindulási érték rendellenes volt).

A glutamát-oxálacetát-transzamináz szintjének emelkedését 18 (64,3%) betegnél jegyezték fel a ProLon1 vizsgálatban. Ezen betegek közül 17-nél (94,4%) tapasztaltak 1. fokú emelkedést (a meghatározás szerint a normálérték felső határának több mint 3,0-szerese, ha a kiindulási érték normális volt; a kiindulási érték 1,5-3,0-szerese, ha a kiindulási érték rendellenes volt) és 1-nél (5,6%) 3. fokú emelkedést (a meghatározás szerint a kiindulási érték több mint 5,0-20,0-szerese, ha a

kiindulási érték normális volt; több mint 5,0-20,0-szerese a kiindulási értéknek, ha a kiindulási érték rendellenes volt).

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

#### **4.9 Túlادagolás**

Akut túlادagolás esetén a klinikai indikációnak megfelelően támogató orvosi ellátást kell nyújtani, beleértve az elektrolit-egyensúly felborulásának elkerülése érdekében történő folyadékpótlást és a vitális jelek szoros monitorozását is. A lonafarnibnak nincs a túlادagolás visszafordítására szolgáló antidotuma.

### **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

#### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, Tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, ATC kód: A16AX20

#### Hatásmechanizmus

A lonafarnib egy betegségmódosító szer, amely megakadályozza a farnezilációt, ezáltal csökkentve a rendellenes progerin és progerinszerű fehérjék felhalmozódását a sejt belső nukleáris membránjában. Ez a sejtek integritásának és normális működésének fenntartását eredményezi. A progerin és a progerinszerű fehérjék nagyerek falában található sejtekben történő felhalmozódása gyulladást és fibrózist okoz.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A lonafarnib klinikai hatásosságát és biztonságosságát két II. fázisú vizsgálatban (ProLon1 és ProLon2) értékelték. Mindkét vizsgálat egycentrumos, nyílt elrendezésű, egykarú vizsgálat volt, amely a lonafarnib hatásosságát és biztonságosságát értékelte genetikailag igazolt HGPS-ben vagy feldolgozáshiányos progeroid laminopathiában szenvedő betegeknél. A vizsgálatokat egy összevont elemzés keretében értékelték, összevetve a lonafarnib-kezelésben részesülő, illetve lonafarnib-kezelésben nem részesülő HGPS-ben szenvedő betegeknél a túlélésben tapasztalt különbségeket. A túlélési elemzéseket 1, 2 és 3 év elteltével végezték el a ProLon1 vagy ProLon2 vizsgálatban monoterápia formájában alkalmazott lonafarnib terápiás időszaka alapján, a 2021. augusztus 1-jei, más néven utolsó utánkövetéskor ismert vitális státuszt felhasználva.

A ProLon1 vizsgálatban 28 beteg vett részt (26 szenvedett klasszikus HGPS-ben, 1 nem klasszikus HGPS-ben és egy az *LMNA* heterozigóta mutációjával társuló, a progerinszerű fehérje akkumulációval járó geroid laminopathiában). A betegek 24–30 hónapon keresztül kaptak lonafarnibot. A betegek naponta kétszer 115 mg/m<sup>2</sup> lonafarnibbal kezdték meg a kezelést. 4 hónapig tartó kezelést követően a kezelést toleráló betegeknél az adagot naponta kétszer 150 mg/m<sup>2</sup>-re emelték. A 28 kezelt beteg közül 27, HGPS-ben szenvedő beteget (16 nő, 11 férfi) vontak be a túlélési értékelésbe. A medián életkor a kezelés megkezdésekor a 27 beteg esetében 7,5 év volt (tartomány: 3 – 16 év). A vizsgálat kezdetekor minden beteg 18 évesnél fiatalabb volt.

A ProLon2 vizsgálatban 35 beteg vett részt (34 klasszikus HGPS-ben és 1 nem klasszikus HGPS-ben szenvedő beteg). A betegek 12–36 hónapon keresztül kaptak lonafarnibot. A betegeket naponta kétszer 150 mg/m<sup>2</sup> lonafarnibbal kezelték. A 35 kezelt beteg közül mindegyik szerepelt a túlélési értékelésben.

A medián életkor a kezelés megkezdésekor 6,0 év volt (tartomány: 2–17 év). A vizsgálat kezdetekor minden beteg 18 évesnél fiatalabb volt.

A ProLon1 és ProLon2 vizsgálatban részt vevő 63 beteg közül 15 (24%) esetében volt szükség valamilyen dózismódosításra. Egy beteg (2%) abbahagyta a kezelést, 11 betegnél (17%) megszakították az adagolást, 3 betegnél pedig (5%) csökkentették az adagot. 10 beteg esetében (10/63, 16%) az intézkedésekre gastrointestinális zavar, a lonafarnib ismert és gyakori mellékhatása miatt került sor.

A retrospektív 3 éves túlélési elemzés 62 HGPS-ben szenvedő beteg (27, kezelésben korábban még nem részesült beteg a ProLon1 vizsgálatban; 35, kezelésben korábban még nem részesült beteg a ProLon2 vizsgálatban) mortalitási adatain alapult, akiket lonafarnib monoterápiával kezeltek, összevetve egy külön, természetes körlefolysú kohorsz nem kezelt betegeinek adataival.

A HGPS-ben szenvedő, lonafarnib-kezelésben részesülő betegek átlagos élettartama átlagosan 0,44–0,47 évvel nőtt (a kezelés kezdetkori életkor szerinti korrigálással, illetve anélkül) az utánkötés első 3 évében. A rendelkezésre álló adatokban fennálló bizonytalanságok miatt azonban előfordulhat, hogy ez csupán 2,4 hónap.

Az utolsó utánkötési időpontra (azaz 2021. augusztus 1-re) a lonafarnibbal kezelt, HGPS-ben szenvedő betegek átlagos élettartama átlagosan 4,3 évvel nőtt. Mivel az adatkészletek korlátozott mértékű információt tartalmaznak, előfordulhat, hogy ez csupán 2,6 év. Az utolsó utánkötési időpontra vonatkozó eredményeket némi körültekintéssel kell értelmezni, mivel a betegek további (potenciálisan előnyös) kezeléseken estek át.

A túlélési elemzés összefoglalása a 4. táblázatban található.

**4. táblázat: A túlélési elemzés összefoglalása Hutchinson–Gilford progéria szindrómában szenvedő betegeknél (a lonafarnib-kezelést kapó betegek, illetve a külső, természetes körlefolysú kohorsz)**

	<b>Az RMST*-ben tapasztalt különbség években (95%-os CI)</b>	<b>Relatív hazard* (95%-os CI)</b>
3 éves utánkötés	0,466 (0,204–0,728) P1+P2 0,414 (0,042–0,785) P1 0,172 (–0,101-től 0,445-ig) P2	0,28 (0,107–0,756) P1+P2 0,15 (0,017–1,263) P1 0,71 (0,199–2,556) P2
utolsó utánkötés (2021. augusztus 1.)	4,338 (2,551–6,126) P1+P2	0,28 (0,154–0,521) P1+P2
2 éves utánkötés	0,237 (0,074–0,401) P1+P2	0,29 (0,097–0,838) P1+P2
1 éves utánkötés	0,094 (0,034–0,154) P1+P2	0,20 (0,054–0,732) P1+P2

CI = megbízhatósági tartomány; P1 = ProLon1; P2 = ProLon2; RMST = korlátozott átlagos túlélési idő

A ProLon1 csoportban 27, a ProLon2 csoportban 35 beteg volt.

\* A becslések az alábbiak szerinti összepárosításon alapulnak: minden egyes lonafarnibot kapó beteg esetében véletlenszerűen kiválasztottak egy hozzá párosított, azonos nemű és azonos földrészen élő, kezeletlen beteget. A lonafarnibbal kezelt betegeket sorra a legidősebb korú betegtől a legfiatalabbig párosították össze. A kezeletlen beteg életkora a kezelés megkezdésekor az illesztett párban a lonafarnibot kapó betegéhez volt igazítva. Ha az illesztett párban a nem kezelt beteg esetén hosszabb volt az utánkötés, mint a lonafarnibbal kezelt betegnél, az utánkötést a lonafarnibbal kezelt beteg utánkötésének hosszánál cenzúrázták. Az RMST regresszióanalízise és a Cox-féle arányos hazardregresszió során a relatív hazard vonatkozásában rétegzési faktorként a nem és a földrész szerepelt, kovariánsként pedig az életkor a kezelés megkezdésekor.

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni. Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

A gyógyszer abszolút biohasznosulását nem értékelték. A lonafarnib orális úton szívódik fel. A maximális csúcskoncentráció eléréséig eltelt medián idő ( $t_{max}$ ) 2–4 óra volt. A lonafarnib (100 mg naponta kétszer 5 napig) ismételt dózisának egészséges önkénteseknek történő beadását követően az átlagos maximális csúcskoncentráció 964 ng/ml volt, amit átlagosan 4 órás időpontban (2–5 órás tartomány) figyeltek meg.

Egészséges önkénteseknél a lonafarnib ép kapszula formájában bevett 75 mg-os egyszeri orális dózist követő expozíciót hasonlították össze a 75 mg-os lonafarnib kapszula narancslével kevert tartalmát követő expozícióval (a kapszula tartalmának narancslével való összekeverésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban). Amikor a kapszula tartalmát narancslével keverték, a lonafarnib  $C_{max}$ -értéke 9%-kal, az AUC-értéke pedig 8%-kal csökkent ahhoz képest, amikor ép kapszulaként alkalmazták.

Egészséges önkénteseknél egy egyszeri 100 mg-os orális adagot követően az étkezés csökkentette a lonafarnib felszívódását, és a relatív orális biohasznosulás étkezés utáni állapotban 48% és 77% volt a  $C_{max}$ , illetve az AUC alapján az éhomi állapothoz képest. A lonafarnib ismételt adagolása étellel egészséges felnőtt egyéneknél nem befolyásolta jelentősen a biohasznosulást, és az egyének közötti kisebb variabilitást (~16%) eredményezett.

Egészséges önkénteseknél az akkumulációs arányt az  $AUC_{TAU}/AUC_{0-12}$  esetében 4,46-ra, a  $C_{max}$  esetében pedig 3,36-ra becsülik.

Az egyéneken belüli variabilitás 20,79% a  $C_{max}$  és 21,13% az  $AUC_{TAU}$  esetén, az egyének közötti variabilitás pedig 36,92% a  $C_{max}$  és 50,75% az  $AUC_{TAU}$  esetén.

### Eloszlás

*In vitro* a lonafarnib plazmafehérje-kötődése  $\geq 99\%$  volt a 0,5 és 40,0 mikrogramm/ml közötti koncentrációtartományban. A vér/plazma arány 0,992 és 1,56 között volt.

A lonafarnib farmakokinetikája időfüggő. Egészséges, felnőtt önkéntesekkel végzett, a lonafarnib naponta egyszeri 75 mg-os és naponta kétszer 75 mg-os, 5 napig alkalmazott adagját összehasonlító vizsgálatok azt mutatják, hogy a lonafarnib látszólagos eloszlási térfogata 60%-kal csökken (242 l, illetve 97,4 l) több adag lonafarnib 5 napig történő alkalmazását követően.

### Biotranszformáció

A lonafarnib nagymértékben metabolizálódik a májban. A lonafarnib a profílozott plazma radioaktivitás 50–57%-áért volt felelős. A vizsgált két metabolit teljes plazma visszanyerése: HM17 (15,1%) és HM21 (13,9%), vagyis a plazma radioaktivitás összesen 79–86%-át nyerték vissza. A közös metabolikus útvonalak közé tartozott az oxidáció, a dehidrogénezés és e két folyamat kombinációja. A legtöbb metabolit a lonafarnib csatlakozó piperidingyűrű régiójának szerkezeti változásaiból származott.

A HM21 farmakológiailag aktív metabolit. Napi kétszer 100 mg lonafarnib 5 napon át, szájon át történő alkalmazását követően a HM21 plazma csúcskoncentrációja körülbelül 4 óra elteltével (tartomány: 3–6), az  $AUC_{TAU}$ -értéke 864 ng óra/ml. Naponta kétszer 75 mg lonafarnib 5 napon át, szájon át történő alkalmazását követően a HM21 plazma csúcskoncentrációja körülbelül 3 óra elteltével 82,1 ng/ml (tartomány: 3-5), az  $AUC_{TAU}$  767 ng óra/ml volt.

Az *in vitro* metabolikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a CYP3A4 és a CYP3A5 főként a lonafarnib oxidatív metabolizmusáért felelős, és a lonafarnib egy *in vivo* érzékeny CYP3A4-szubsztrát.

Huszzonegy metabolitot határoztak meg/azonosítottak a vizeletben és a székletben. Egyetlen nem meghatározott metabolit sem haladta meg a dózis 5%-át.

### Transzporterek

Az *in vitro* adatok alapján a lonafarnib valószínűleg a P-glikoprotein szubsztrátja, a BCRP, OCT1, OATP1B1 és OATP1B3 enzimeknek pedig nem szubsztrátja.

### Elimináció

A <sup>14</sup>C- felszívódását, metabolizmusát és exkrécióját tanulmányozó vizsgálat, amelyet egészséges önkénteseken végeztek a lonafarnib egyszeri dózisének beadását követően, azt mutatta, hogy a gyógyszerből származó radioaktivitás elsősorban a széklettel ürült. A radioaktivitás átlagos kumulatív kiválasztása 61% volt a székletben és kevesebb mint 1% a vizeletben az adag beadását követő 24 órában (a teljes visszanyerés kb. 62% volt a tömegegyensúly vizsgálatban).

A lonafarnib farmakokinetikája időfüggő. Egészséges, felnőtt önkéntesekkel végzett, a naponta egyszer 75 mg lonafarnib és naponta kétszer 75 mg lonafarnib 5 napig tartó alkalmazásait összehasonlító vizsgálatok azt mutatják, hogy a lonafarnib-clearance 75%-kal csökkent (48,2 l/óra, illetve 12,1 l/óra), a  $t_{1/2}$  pedig 60%-kal nőtt (3,5 óra, illetve 5,6 óra) a több adagban alkalmazott lonafarnib 5 napig történő alkalmazását követően.

### Különleges betegcsoportok

#### *Májkárosodás*

A lonafarnibot nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknél. Enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a lonafarnib egyetlen 50 mg-os orális adagjának (100 mg ritonavir egyszeri orális dózisével kombinálva) alkalmazása esetén a lonafarnib expozíciója hasonlóan mutatkozott, mint a megfelelő normál kontrollcsoportban (normál májműködés). Ezek az eredmények azt mutatják, hogy enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására (lásd 4.2 pont). A lonafarnib súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont) a hasmenés kockázata miatti dekompenzáció előre jelzett biztonságossági problémája miatt ellenjavallt (lásd 4.4 és 4.8 pont). A lonafarnib (és valószínűleg a HM21) nagymértékben metabolizálódik a májban. Ezért a csökkent májműködés minden valószínűség szerint a lonafarnib-expozíció növekedéséhez vezet (a HM21-re gyakorolt hatás nem ismert) (lásd 4.4 pont).

#### *Vesekárosodás*

A lonafarnibot vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták (lásd 4.4 pont). A lonafarnib és a HM21 csak korlátozott mértékben választódik ki a vizelettel. Ezért a vesekárosodás várhatóan nem befolyásolja a lonafarnib és a HM21 expozícióját.

#### *Nem*

Egészséges önkénteseknél a 100 mg-os egyszeri orális adagot követően a farmakokinetikai adatok arra utalnak, hogy a lonafarnib-expozíció ( $AUC_{0-inf}$ ) magasabb a nőknél (44%-kal magasabb), mint a férfiaknál. A nem kevésbé befolyásolta a  $C_{max}$ -értékét (26%), mint az  $AUC_{0-inf}$ -értéket.

#### *Életkor*

Egészséges önkénteseknél a lonafarnib egyszeri 100 mg-os orális dózisének beadását követően a farmakokinetikai adatok azt mutatják, hogy a lonafarnib-expozíció ( $AUC_{0-inf}$ ) idős betegeknél magasabb (59%-kal magasabb a 65 éves vagy idősebb személyeknél), mint fiatalabb, 18–45 éves személyeknél. Az életkor az  $AUC_{0-inf}$ -értékhez képest kevésbé befolyásolta a  $C_{max}$ -értéket (27%).

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A lonafarnib tengerimalacok esetén nem volt hatással a QT- vagy QTc-szakaszra, és majmoknál sem figyeltek meg változásokat az EKG-ban (elektrokardiogramban). A lonafarnib patkányoknál az



embernél megfigyelhető hasonló becsült expozíciók mellett mérsékelt és izolált hatást gyakorolt a QT-szakaszra.

Megfigyelhető káros hatást nem okozó szintet (NOAEL) majmokon végzett, legfeljebb 1 éves időtartamú vizsgálatokban nem lehetett megállapítani. 3 hónapos, illetve 1 éves toxicitási vizsgálatokban patkányoknál és majmoknál szisztémás toxicitást figyeltek meg a lonafarnib 30 mg/ttkg/nap vagy annál nagyobb, illetve 10 mg/ttkg/nap vagy annál nagyobb adagban történő, ismételt orális alkalmazását követően, ami a betegeknek megfigyeltnél alacsonyabb expozíciónak felel meg. A toxicitási eredmények patkányoknál és majmoknál többek között a csontvelőszuppresszió, a heréket érintő toxicitás és a lymphoid toxicitás; patkányoknál a vese elváltozásai (vakuolizáció, a belső vese medulla mineralizációja és nekrozisa); illetve majmoknál a hasmenés és az elektroretinográfiás elváltozások voltak. Egy 3 hónapos, majmoknál végzett toxicitási vizsgálatban a több szervet érintő vérzés miatti akut morbiditást figyeltek meg kis számú, napi 60 mg/ttkg adaggal kezelt majomnál, amely adag hasonló expozíciónak felel meg, mint az embereknél megfigyelt expozíció (napi kétszer 150 mg/m<sup>2</sup>-es adag mellett). Majmoknál végzett toxicitási vizsgálatokban a retinális fotoreceptorok egysejti nekrozisát figyelték meg napi 40 mg/ttkg vagy nagyobb adag esetén. Egy 3 hónapos utánkövetéses vizsgálatban 15 mg/ttkg/nap vagy nagyobb dózis mellett elektroretinográfiás elváltozásokat figyeltek meg, beleértve a 60 mg/ttkg/napi dózis esetén a scotopiás amplitúdók jelentős módosulását, ami a pálcikasejtek zavarát és az éjszakai látás károsodását jelzi. A lonafarnib szemészeti toxicitására vonatkozó NOAEL-értéket naponta 20 mg/ttkg-ban állapították meg, ami hasonló expozíciónak felel meg, mint amit embereknél tapasztaltak (naponta kétszer 150 mg/m<sup>2</sup> esetén).

A lonafarnib nőtény patkányoknál fokozta a beágyazódás előtti és utáni vetelés gyakoriságát, és csökkentette az élő magzatok számát naponta 30 mg/ttkg vagy nagyobb adagok esetén. Ennél a dózisszintnél az anyai testtömeg csökkenését és a magzati testtömeg csökkenését egyaránt megfigyelték. Az anyai toxicitásra és az F1 almokra vonatkozó NOAEL-értéket napi 10 mg/ttkg-os dózisban állapították meg, és a becsült expozíciós szint alacsonyabb volt, mint amit embereknél napi kétszer 150 mg/m<sup>2</sup> mellett tapasztaltak.

Hím patkányoknál és majmoknál reprodukciós szervi toxicitást figyeltek meg, beleértve a here és mellékhere csökkent súlyát, aspermiát, megváltozott spermatogenezist és spermatogoniális törmeléklet hím patkányoknál napi 90 mg/ttkg vagy nagyobb dózis, illetve csökkent súlyú heréket hím majmoknál a legalacsonyabb vizsgált dózis (10 mg/ttkg/nap) mellett. E hatások tekintetében a NOAEL vagy a legalacsonyabb vizsgált dózis a naponta kétszer 150 mg/m<sup>2</sup>-nél alacsonyabb expozíciós szintnek felel meg.

A lonafarnib klinikailag releváns expozíció esetén teratogén potenciált mutatott nyulaknál anyai toxicitás nélkül, a fejlődési rendellenességek és a magzati vázrendszer fejlődési rendellenességeinek megnövekedett incidenciájával a legalacsonyabb vizsgált dózis, napi 10 mg/ttkg esetén, ami a naponta kétszer 150 mg/m<sup>2</sup> melletti emberi expozíciónál alacsonyabb szintnek felel meg. Anyai toxicitást figyeltek meg napi 40 mg/ttkg vagy nagyobb adagnál, valamint anyai és embryofoetalis toxicitást, beleértve a vetélést, elszíneződött vizeletet, testtömegvesztést, a beágyazódás utáni gyakoribb vetélést és csökkent magzati testtömeget egyaránt megfigyelték napi 120 mg/ttkg-os adagnál, amely a embereknél megfigyelteknél nagyobb expozíciónak felel meg (rendre a napi kétszer 150 mg/m<sup>2</sup> humán expozíció 2-szerese és 25-szöröse). Egy pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatban patkányoknál a lonafarnib nem gyakorolt káros hatást az F1 és F2 generációkra. A lonafarnib szoptató patkányokban szájon át történő alkalmazást követően kiválasztódik a tejbe, az átlagos tej/plazma koncentráció arány 1,5 12 óra elteltével.

Összességében a lonafarnib nem jelent genotoxikus aggályt az *in vitro* vizsgálatok eredményei alapján, beleértve a bakteriális reverz mutációs vizsgálatokat és egy emberi perifériás vérből származó limfocitákat felhasználó kromoszómaaberrációs vizsgálatot is. Az *in vivo* egércsont mikronukleusz vizsgálatban a lonafarnib hím, illetve nőtény egereknél nem volt genotoxikus napi 50 mg/ttkg, illetve napi 60 mg/ttkg-os adagokig bezárólag (intraperitoneális injekció). Ezek a dózisszintek azonban alacsonyabbak, mint a klinikai szempontból releváns dózis.

A Ionafarnib karcinogén potenciálját nem vizsgálták.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### A kapszula tartalma

povidon  
poloxamer  
kroszkarmellóz-nátrium  
vízmentes kolloid szilícium-dioxid  
magnézium-sztearát

#### Kapszulahéj

zselatin (E 171)  
titán-dioxid  
sárga vas-oxid (E 172)  
vörös vas-oxid (E 172) (csak a 75 mg-os kapszulák)  
napraforgólecitin (E 322)

#### Fekete tinta

sellak  
fekete vas-oxid (E 172)  
propilén-glikol  
ammónia-oldat  
kálium-hidroxid

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Az eredeti csomagolásban tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva. Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Egy dobozban nedvességmegkötő anyagot és kapszulákat tartalmazó HDPE tartály, indukciós zárógyűrűvel és polipropilén kupakkal ellátva. 30 db kemény kapszula csomagonként.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

### A kapszulát egészben lenyelni képtelen betegek

Ha a kapszulát valaki nem tudja egészben lenyelni, azokat szét lehet nyitni, és a kapszula tartalma narancslével keverhető.

**1. lépés:** Egy tiszta gyógyszeradagoló pohár segítségével mérjen ki 5 ml vagy 10 ml narancslevet. Választhat, hogy 5 ml vagy 10 ml narancslevet használ.

**2. lépés:** Öntse az **1. lépésben** kimért narancslevet egy tiszta pohárba.

**3. lépés:** Tartsa a kapszulát a narancslevet tartalmazó pohár fölé. Tartsa a kapszulát hüvelykujja és mutatóujja között, mindkét oldalánál fogva. Óvatosan csavarja el és húzza szét a kapszulát.

**4. lépés:** Ürítse a kapszula tartalmát közvetlenül a narancslevet tartalmazó pohárba.

**5. lépés:** Egy tiszta kanállal alaposan keverje össze a kapszula tartalmát és a narancslevet. Ha csak egy kapszulát kell bevenni, folytassa a **7. lépéssel**. Ha 2 kapszulát kell bevenni, folytassa a **6. lépéssel**.

**6. lépés:** Ha két kapszulát kell bevenni, a második kapszulánál ismétlje meg az **1–5. lépéseket**. A befejezést követően folytassa a **7., 8. és 9. lépéssel**.

**7. lépés:** Az elkészítéstől számított körülbelül 10 percen belül vegye be az összes keveréket étkezés közben. Az összes adagot 10 percen belül össze kell keverni és el kell fogyasztani. A keveréket csak a fogyasztás idején szabad elkészíteni.

**8. lépés:** Öblítse át a narancslé mérésére használt gyógyszeres poharat, és töltse fel a narancslével elkevert kapszulánként 5 ml vízzel.

**9. lépés:** Öntse a **8. lépésben** mért vizet a Zokinvy és a narancslé összekeverésére használt pohárba. Óvatosan öblítse körbe vízzel a poharat. Igya meg a vizet.

### Betegek, akiknél a Zokinvy csökkentett napi adagja szükséges

**1. lépés:** Egy tiszta gyógyszeradagoló pohár segítségével mérjen ki 5 ml vagy 10 ml narancslevet.

**2. lépés:** Öntse az **1. lépésben** kimért narancslevet egy tiszta pohárba az összekeveréshez.

**3. lépés:** Kezelőorvosa utasításának megfelelően tartson egy 75 mg-os vagy egy 50 mg-os Zokinvy kapszulát a narancslevet tartalmazó pohár fölé. Tartsa a kapszulát mindkét végén a hüvelykujja és a mutatóujja között. Óvatosan csavarja el és húzza szét a kapszulát.

**4. lépés:** Ürítse a kapszula tartalmát közvetlenül a narancslevet tartalmazó pohárba.

**5. lépés:** Egy tiszta kanállal alaposan keverje össze a kapszula tartalmát és a narancslevet.

**6. lépés:** Öntsön 5 ml narancslé-keveréket a keverőpohárból egy tiszta gyógyszeradagoló pohárba.

**7. lépés:** Az 5 ml keveréket az elkészítést követő körülbelül 10 percen belül vegye be étellel együtt. Minden egyes adagot 10 percen belül össze kell keverni és el kell fogyasztani. A keveréket csak a fogyasztás idején szabad elkészíteni.

**8. lépés:** Töltse meg a keverék elfogyasztásához használt adagoló poharat 5 ml vízzel.

**9. lépés:** Óvatosan öblítse körbe vízzel a poharat. Igya meg a vizet.

## **7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

EigerBio Europe Ltd.  
1 Castlewood Avenue  
Ratmines, D06 H685, Írország

## **8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/22/1660/001

EU/1/22/1660/002

## **9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2022. július 18.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A termék felszabadításáért felelős vállalat neve és címe

ABF Pharmaceutical Services GmbH.  
Brunner Straße 63/18-19  
A-1230 Bécs  
Ausztria

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYNEK A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEI ÉS KORLÁTOZÁSAI**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv (RMP)**

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE  
VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK  
KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN**

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint, a forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

<b>Leírás</b>	<b>Lejárati napja</b>
Beavatkozással nem járó, engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): a Hutchinson–Gilford progéria szindrómában és feldolgozáshiányos progeroid laminopathiában szenvedő betegeknél a Zokinvy biztonságosságának, hatékonyságának és egészséggel kapcsolatos életminőségének további jellemzése érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania egy nyilvántartás alapján végzett, prospektív megfigyeléses kohorszvizsgálat eredményeit.	Az éves újraértékeléssel együtt éves vizsgálati jelentéseket is benyújtanak

### **III. MELLÉKLET**

#### **CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ (ZOKINVY 50 mg)**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Zokinvy 50 mg kemény kapszula  
lonafarnib

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg lonafarnibot tartalmaz kapszulánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db kemény kapszula

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvszívó anyagot.

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az eredeti csomagolásban tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva. Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

EigerBio Europe Ltd.  
1 Castlewood Avenue  
Ratmines, D06 H685, Írország

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/22/1660/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Zokinvy 50 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ – HUMÁN OLVASHATÓ ADATOK**

PC  
SN  
NN

## **A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

### **TARTÁLY CÍMKÉJE (ZOKINVY 50 mg)**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Zokinvy 50 mg kemény kapszula  
lonafarnib

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

50 mg lonafarnibot tartalmaz kapszulánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 db kemény kapszula

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Ne nyelje le a nedvszívó anyagot.

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Az eredeti csomagolásban tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva. Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME ENGEDÉLYSZÁMA(I)**

**12. 1A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/22/1660/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ – HUMÁN OLVASHATÓ ADATOK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**DOBOZ (ZOKINVY 75 mg)**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Zokinvy 75 mg kemény kapszula  
lonafarnib

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

75 mg lonafarnibot tartalmaz kapszulánként.

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 db kemény kapszula

### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Ne nyelje le a nedvszívó anyagot.

### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Az eredeti csomagolásban tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva. Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME ENGEDÉLYSZÁMA(I)**

EigerBio Europe Ltd.  
1 Castlewood Avenue  
Ratmines, D06 H685, Írország

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/22/1660/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Zokinvy 75 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ – HUMÁN OLVASHATÓ ADATOK**

PC  
SN  
NN

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****TARTÁLY CÍMKE (75 mg)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Zokinvy 75 mg kemény kapszula  
lonafarnib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

75 mg lonafarnibot tartalmaz kapszulánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 db kemény kapszula

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Ne nyelje le a nedvszívó anyagot.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Az eredeti csomagolásban tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva. Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.



**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME ENGEDÉLYSZÁMA(I)**

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/22/1660/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ – HUMÁN OLVASHATÓ ADATOK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

**Zokinvy 50 mg kemény kapszula**

**Zokinvy 75 mg kemény kapszula**

lonafarnib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen a teljes betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Zokinvy és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zokinvy szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Zokinvy-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zokinvy-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### **1. Milyen típusú gyógyszer a Zokinvy és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

#### **Milyen típusú gyógyszer a Zokinvy?**

A Zokinvy hatóanyaga a lonafarnib.

#### **Milyen betegségek esetén alkalmazható a Zokinvy?**

Ezt a gyógyszert az alábbi ritka betegségekben szenvedő, 12 hónapos és annál idősebb betegek kezelésére alkalmazzák:

- Hutchinson–Gilford progéria szindróma
- feldolgozáshiányos, úgynevezett progeroid laminopátiák

Ezeket a betegségeket a bizonyos fehérjék előállításához szükséges gének elváltozásai okozzák. Ezeknek a fehérjéknek a normális változatai segítenek abban, hogy a sejtek erősek és stabilak maradjanak. A módosult gének azonban a progerinnek vagy progerinszerű fehérjéknek nevezett káros fehérjék felhalmozódását okozzák. Ezek a káros fehérjék az öregedés hatásaihoz hasonló sejtkárosodáshoz vezetnek.

#### **Hogyan fejti ki hatását a Zokinvy?**

A Zokinvy azáltal fejti ki hatását, hogy segít csökkenteni a káros progerin vagy progerinszerű fehérjék felhalmozódását.

## 2. Tudnivalók a Zokinvy szedése előtt

### Ne szedje a Zokinvy-t:

- ha allergiás a lonafarnibra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- erős CYP3A-gátlóként ismert gyógyszerekkel együtt (ezek csökkenthetik a Zokinvy lebomlását a szervezetben, ami több mellékhatást eredményez, lásd alább az „Egyéb gyógyszerek és a Zokinvy” című részt).
- midazolámmal együtt
- atorvasztatin, lovasztatin, szimvasztatin gyógyszerekkel együtt
- ha súlyos májkárosodásban szenved

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zokinvy szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

Kérjük, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön:

- elmúlt 10 éves. A kezelés eredményei változhatnak attól függően, milyen életkorban kezdi el szedni a Zokinvy-t.
- tartós hányást vagy hasmenést és tartós étvágytalanságot vagy testtömegcsökkenést tapasztal (lásd 4. pont).
- a loperamid nevű, hasmenés elleni gyógyszert kezdi szedni. A Zokinvy és a loperamid közötti kölcsönhatás miatt fontos, hogy kezelőorvosa iránymutatásokat adjon az adagolásra vonatkozóan, és ellenőrizze a gyógyszer alkalmazását.
- sebészeti beavatkozáson esik át. A Zokinvy-vel együtt nem szabad midazolámmal, egy, a műtétek során gyakran alkalmazott gyógyszert alkalmazni. Kezelőorvosa utasításokat tud adni ilyen helyzet esetére.
- vérérvizsgálattal kimutatott májenzimszint-emelkedést tapasztal. A gyógyszer szedése alatt kezelőorvosának ellenőriznie kell az Ön májműködését.
- veseproblémákra utaló tüneteket észlel. A gyógyszer szedése alatt kezelőorvosának ellenőriznie kell az Ön veseműködését.
- bármilyen új változást tapasztal a látásában. A gyógyszer szedése alatt a kezelőorvosának ellenőriznie kell az Ön látását és szeme egészségét.
- közepes vagy erős CYP3A-induktor gyógyszert szed. Az ilyen típusú gyógyszerek kerülendők (lásd alább az „Egyéb gyógyszerek és a Zokinvy” című részt).
- közepes CYP3A-gátló gyógyszert szed. A Zokinvy-nak ilyen típusú gyógyszerekkel zajló kezeléshez történő hozzáadása elővigyázatosságot igényel (lásd alább az „Egyéb gyógyszerek és a Zokinvy” című részt).
- ismert, úgynevezett diszfunkcionális polimorfizmussal rendelkezik a CYP3A4 enzim génjében.
- az *LMNA*-tól vagy a *ZMPSTE24*-tól eltérő gén mutációja által okozott progeroid szindrómában szenved, amely nem okozza a progerin vagy progerinszerű fehérjéknek nevezett káros fehérjék felhalmozódását. A Zokinvy az ilyen típusú progeroid szindrómák esetén várhatóan nem hatásos. Olyan progeroid szindróma, amelyeknél a Zokinvy várhatóan nem nyújt előnyt, többek között például a Werner-szindróma, a Bloom-szindróma, a Rothmund–Thomson-szindróma, a Cockayne-szindróma, a xeroderma pigmentózum, a trichodisztrófia és az ataxia-telangiectázia.

### Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható 12 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél, mert ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

### Egyéb gyógyszerek és a Zokinvy

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Egyes gyógyszerek együttes alkalmazás esetén kölcsönhatásba léphetnek a Zokinvy-val. Az alábbi gyógyszerek **nem szedhetők** együtt a Zokinvy-val:

- erős CYP3A-gátló gyógyszerek (ezek csökkenthetik a Zokinvy lebomlását a szervezetben, ami több mellékhatással jár; kérdezze gyógyszerészét vagy a kezelőorvosát arról, ilyen típusú-e valamelyik egyéb gyógyszere)
- midazolám (görcsrohamok kezelésére és sebészeti eljárásokban alkalmazzák – ha műtét előtt áll, tájékoztassa kezelőorvosát, hogy Zokinvy-t szed)
- atorvasztatin, lovasztatin vagy szimvasztatin (a vér koleszterinszintjének csökkentésére alkalmazott gyógyszerek)

Az alábbi gyógyszerek Zokinvy-val történő együttes szedése **elővigyázatosságot igényel**:

- közepes CYP3A-gátlók (A Zokinvy-nak ilyen fajta gyógyszerekkel zajló kezeléshez történő hozzáadása elővigyázatosságot igényel; kérdezze gyógyszerészét vagy kezelőorvosát, hogy bármely egyéb Ön által szedett gyógyszer ebbe a csoportba tartozik-e). Ha már ilyen fajta gyógyszert szed, kezelőorvosa csökkentheti a Zokinvy kezdő adagját.
- erős, közepes vagy gyenge CYP3A-induktorok (ezek fokozhatják a Zokinvy lebomlását a szervezetben, csökkentve a gyógyszer hatékonyságát; kérdezze gyógyszerészét vagy a kezelőorvosát arról, ilyen típusú-e valamelyik egyéb gyógyszere)
- loperamid (hasmenés kezelésére alkalmazott gyógyszer). A loperamid adagja nem haladhatja meg a napi 1 mg-ot. 2 évesnél fiatalabb gyermekek nem szedhetnek loperamidot.
- metformin (a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszer);
- úgynevezett CYP2C19-szubsztrátok (kérdezze gyógyszerészét vagy a kezelőorvosát arról, ilyen típusú-e valamelyik egyéb gyógyszer). Ha Önnek CYP2C19-szubsztrátot kell szednie, előfordulhat, hogy kezelőorvosának módosítania kell a CYP2C19-szubsztrát adagját és szorosabban kell nyomon követnie a mellékhatásokat.
- közönséges orbáncfű vagy közönséges orbáncfű tartalmú készítmények (enyhe depresszió kezelésére alkalmazott növényi gyógyszer)
- úgynevezett P-glikoprotein szubsztrátnak minősülő gyógyszerek (kérdezze gyógyszerészét vagy a kezelőorvosát arról, ilyen típusú-e valamelyik egyéb gyógyszer). Ha Önnek P-glikoprotein szubsztrátnak minősülő gyógyszert kell szednie, előfordulhat, hogy kezelőorvosának módosítania kell a P-glikoprotein szubsztrát adagját és szorosabban kell nyomon követnie a mellékhatásokat.
- úgynevezett OCT1-szubsztrát gyógyszerek (kérdezze gyógyszerészét vagy a kezelőorvosát arról, ilyen típusú-e valamelyik egyéb gyógyszer)
- szájon át szedett fogamzásgátlók

### **Zokinvy egyidejű bevétele étellel és itallal**

Ne szedje a Zokinvy-t grépfrútot, tözegáfonyát, gránátalmát vagy keserűnarancsot tartalmazó étellel vagy itallal (például narancslekvárral). Az ilyen gyümölcsöket tartalmazó élelmiszerek vagy italok fokozhatják a Zokinvy mellékhatásait.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Zokinvy-t terhes nőknél nem vizsgálták.

A Zokinvy alkalmazása terhesség alatt nem javasolt.

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Zokinvy szedése alatt és legalább egy hétig az utolsó adag bevitelét követően. A fogamzóképes korú, női partnerrel rendelkező férfiaknak hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a Zokinvy szedése alatt és az utolsó adagot követően legalább 3 hónapig. Szisztémás fogamzásgátló szteroidok alkalmazása esetén mechanikus módszert is kell alkalmazni.

Nem ismert, hogy a Zokinvy átjut-e az anyatejbe és hatással van-e a szoptatott csecsemőre. Ha szoptatni szeretne, először beszélje meg kezelőorvosával a Zokinvy-kezelés leállításának előnyeit és lehetséges kockázatait.

Még nem ismert, hogy ez a gyógyszer befolyásolja-e a férfiak és nők termékenységét.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Zokinvy kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Zokinvy alkalmazása fáradtságot okozhat.

### **A Zokinvy nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell szedni a Zokinvy-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- A Zokinvy-t 1 vagy 2 kapszula formájában, naponta kétszer, étkezés közben kell bevenni, körülbelül 12 órás időközönként (reggel és este). A Zokinvy adagja az Ön testmagasságán és testtömegén alapul.
- Kezelőorvosa fogja meghatározni a Zokinvy az Ön számára megfelelő kezdőadagját. Ez azt jelentheti, hogy különböző hatáserősségű kapszulákat kell bevennie, hogy a megfelelő mennyiséget kapja. 4 hónapos Zokinvy-kezelést követően előfordulhat, hogy kezelőorvosa megemeli az Ön adagját.
- Ügyeljen rá, hogy tisztában legyen azzal, hány kapszulát kell bevennie minden egyes adagnál, és ismerje az szükséges kapszulák hatáserősségét. Kérje meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, hogy írja fel ezt Önnek (az egyes adagok esetében alkalmazandó kapszulák színét is beleértve).
- A kapszulát étkezés közben vegye be, és igyon rá a lenyeléshez elegendő vizet. A Zokinvy étellel együtt történő bevétele csökkentheti a mellékhatásokat.

### **Ha nem képes egészben lenyelni a Zokinvy kapszulát**

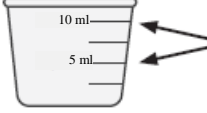

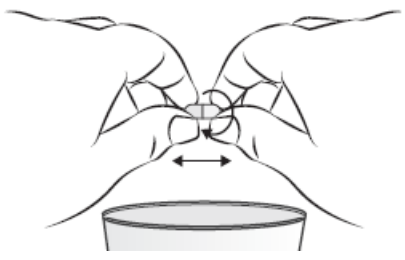

- Ha nem képes egészben lenyelni a Zokinvy kapszulát, kövesse az alábbi utasításokat a kapszula tartalmának narancslével történő keveréséhez.






#### Hogyan kell a Zokinvy-t narancslével keverni?

- Minden felhasználáshoz keverjen ki egy friss Zokinvy adagot.
- Az adag beadásához készítse elő a megfelelő számú Zokinvy kapszulát. Helyezze a kapszulát vagy kapszulákat tiszta, lapos felületre.
- Csak narancslevet használjon. Ne használjon más italokat a Zokinvy keveréséhez.
- Egy 5 ml-es és 10 ml-es mérési jelöléssel ellátott, tiszta gyógyszeradagoló pohárra van szükség.
- Egy tiszta pohár szükséges minden összekeverendő Zokinvy kapszulához.
- Tiszta kanálra is szükség van a keverék keveréséhez.



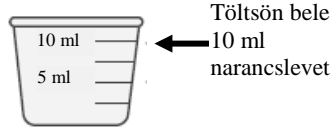
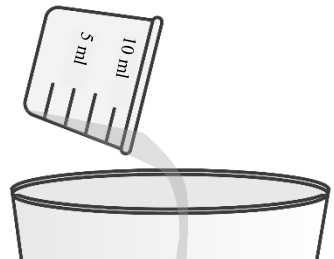



### Hogyan kell a Zokinvy-t narancslével keverni?

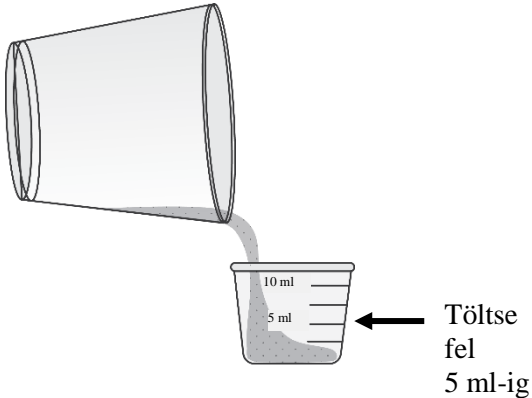

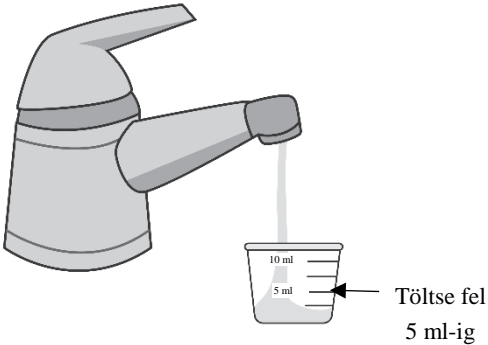
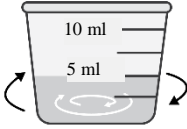
<p><b>1. lépés:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Egy tiszta gyógyszeradagoló pohár segítségével mérjen ki 5 ml vagy 10 ml narancslevet.</li> <li>Választhat, hogy 5 ml vagy 10 ml narancslevet használ.</li> </ul>	 <p>Töltse fel 5 ml-rel vagy 10 ml-rel</p>
<p><b>2. lépés:</b></p> <p>Öntse az <b>1. lépésben</b> kimért narancslevet egy tiszta pohárba.</p>	
<p><b>3. lépés:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tartson egy Zokinvy kapszulát a narancslevet tartalmazó pohár fölé.</li> <li>Tartsa a kapszula mindkét végét a hüvelykujja és mutatóujja között.</li> <li>Óvatosan csavarja el és húzza szét a kapszulát.</li> </ul>	
<p><b>4. lépés:</b></p> <p>Ürítse a kapszula teljes tartalmát a narancslevet tartalmazó pohárba.</p>	

<p><b>5. lépés:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Egy tiszta kanállal alaposan keverje össze a kapszula tartalmát és a narancslevet.</li> <li>• Ha csak egy kapszulát kell bevennie, folytassa a <b>7. lépéssel</b>.</li> <li>• Ha 2 kapszulát kell bevenni, folytassa a <b>6. lépéssel</b>.</li> </ul>	
<p><b>6. lépés:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ha 2 kapszulát kell bevenni, ismétlje meg az <b>1–5. lépést</b> a második kapszulával is.</li> <li>• A második kapszula összekeverése után a két adag vagy egy pohárban elegyíthető, vagy hagyhatja a két adagot külön pohárban.</li> <li>• Befejezés után folytassa a <b>7., 8. és 9. lépéssel</b>.</li> </ul>	
<p><b>7. lépés:</b></p> <p>Mindegyik Zokinvy-keveréket:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• étkezés közben vegye be.</li> <li>• az előkészítést követő 10 percen belül vegye be.</li> </ul> <p>Minden egyes adagot 10 percen belül össze kell keverni és el kell fogyasztani. A keveréket csak a fogyasztás időpontjában szabad elkészíteni.</p>	
<p><b>8. lépés:</b></p> <p>Öblítse át a narancslé mérésére használt gyógyszeres poharat, és töltsze fel narancslével elkevert kapszulánként 5 ml vízzel.</p>	
<p><b>9. lépés:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Öntse a <b>8. lépésben</b> kimért vizet a Zokinvy és a narancslé összekeverésére használt pohárba (a).</li> <li>• Óvatosan öblítse körbe vízzel a poharat (b). Igya meg a vizet.</li> </ul>	<p>(a)</p>  <p>(b)</p> 



## Ha Önnél a Zokinvy csökkentett napi adagja szükséges

<p><b>1. lépés:</b></p> <p>Használjon egy tiszta gyógyszeradagoló poharat, és töltsön bele 10 ml narancslevet.</p>	
<p><b>2. lépés:</b></p> <p>Öntse az <b>1. lépésben</b> kimért narancslevet egy tiszta pohárba az összekeveréshez.</p>	
<p><b>3. lépés:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kezelőorvosa utasításától függően tartson egy 75 mg-os vagy egy 50 mg-os Zokinvy kapszulát a narancslevet tartalmazó pohár fölé.</li><li>• Tartsa a kapszulát mindkét végén a hüvelykujja és mutatóujja között.</li><li>• Óvatosan csavarja el és húzza szét a kapszulát.</li></ul>	
<p><b>4. lépés:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Űrítse a kapszula teljes tartalmát a narancslevet tartalmazó pohárba.</li></ul>	
<p><b>5. lépés:</b></p> <p>Egy tiszta kanállal alaposan keverje össze a kapszula tartalmát és a narancslevet.</p>	

<p><b>6. lépés:</b></p> <p>Öntsön a narancslé és Zokinvy keverékéből 5 ml-t a keverőpohárból egy tiszta gyógyszeradagoló pohárba.</p>	
<p><b>7. lépés:</b></p> <p>A Zokinvy és narancslé 5 ml-nyi keverékét a gyógyszeradagoló pohárból:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• étkezés közben</li> <li>• az előkészítést követő körülbelül 10 percen belül vegye be.</li> </ul> <p>Az összes adagot 10 percen belül össze kell keverni és el kell fogyasztani. A keveréket csak a fogyasztás időpontjában szabad elkészíteni.</p>	
<p><b>8. lépés:</b></p> <p>A Zokinvy és a narancslé keverékének elfogyasztásához felhasznált gyógyszeradagoló pohárba töltsön 5 ml vizet.</p>	
<p><b>9. lépés:</b></p> <p>Óvatosan öblítse körbe vízzel a poharat. Igya meg a vizet.</p>	

**A Zokinvy szedése alatt igyon nagy mennyiségű vizet.**

A Zokinvy szedése alatt fontos, hogy sok vizet és egyéb folyadékot igyon. Ez segíthet enyhíteni a hasmenéssel vagy hányással összefüggő problémákat.

Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy naponta mennyi vizet vagy egyéb folyadékot kell innia.

Kezelőorvosa elmondja Önnek, milyen innivalókat fogyaszthat annak érdekében, hogy minden nap hozzájusson a megfelelő mennyiségű folyadékhoz.

Ne fogyasszon grépfrútot, tözegáfonyát, gránátalmát vagy sevillai narancsot (más néven keserűnarancsot) tartalmazó élelmiszereket vagy gyümölcsleveket.

#### **Ha az előírtnál több Zokinvy-t vett be**

Ha az előírtnál több kapszulát vett be, hagyja abba a gyógyszer szedését és forduljon kezelőorvosához.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Zokinvy-t**

Ha elfelejtett bevenni egy adagot és legalább 8 óra maradt a következő tervezett adagig, vegye be az elfelejtett adagot étellel együtt, amilyen hamar csak lehet. Ha kevesebb mint 8 óra marad a következő tervezett adag előtt, hagyja ki az elfelejtett adagot, és folytassa a Zokinvy szedését a következő tervezett adaggal.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Zokinvy szedését**

Ne hagyja abba a Zokinvy szedését anélkül, hogy megbeszélne ezt kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek

#### **Súlyos mellékhatások Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak valamelyikét tapasztalja:**

- tartós hányinger, hányás vagy hasmenés, amely étvágytalansághoz, testtömegcsökkenéshez vagy kiszáradáshoz vezet. A hányás és a hasmenés nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet), és támogató kezelést igénylő elektrolithiányhoz vezethet. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa az elektrolitokkal kapcsolatos esetleges rendellenességek felderítése érdekében figyelemmel kíséri az Ön testtömegét, étvágyát, valamint az Ön által elfogyasztott étel és ital mennyiségét.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fenti súlyos mellékhatások bármelyikét észleli.

#### **Nagyon gyakori** (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- a májenzimek szintjének vérvizsgálattal kimutatott emelkedése, ami a májat érő terhelésre utal
- hasi fájdalom
- fáradtság
- székrekedés
- orrmelléküregi fertőzések vagy más felső légúti fertőzések
- a hemoglobinszint vérvizsgálattal kimutatott csökkenése
- a bikarbonátszint vérvizsgálattal kimutatott csökkenése

#### **Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- testi fájdalmak, beleértve a hátfájást és a végtagfájdalmakat is
- láz
- a nátrium, kálium, albumin és kreatinin szintjének vérvizsgálattal kimutatott csökkenése
- a magnéziumszint vérvizsgálattal kimutatott emelkedése
- köhögés
- bélgázképződés
- bőrkivetés
- bőrvizketés (pruritusz)
- agyi érkatasztrófa (sztrók)
- fejfájás

- orrfolyás
- orrdugulás
- orrvérzés
- torokfájás
- depresszió
- szájsebek (orális pustulák)
- fájdalmas, keléshez hasonló duzzanat a végbélnyílás közelében (perianális tályog)
- tüdőgyulladás
- influenza
- a vörsejtek számának (pl. fehérvérsejtszám) vérvizsgálattal kimutatott csökkenése
- a kezek és lábak bizsergése
- szédülés
- a vastagbél irritációja, gyulladása vagy fekélye (kólitisz)
- emésztési zavar (magában foglalhatja a puffadást, a diszkomfortérzést, túlzott teltségérzetet vagy gázokat)
- a gyomor nyálkahártyájának gyulladása (gasztritisz)
- a vastagbél, a végbél vagy a végbélnyílás vérzése
- bőrszárazság
- a bőr sötétebbé válása (hiperpigmentáció)
- mellkasi fájdalom
- hidegrázás
- fogtörés

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

### **5. Hogyan kell a Zokinvy-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő {EXP} után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Az eredeti csomagolásban tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva. Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

### **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

#### **Mit tartalmaz a Zokinvy?**

- A készítmény hatóanyaga a lonafarnib.  
Zokinvy 50 mg keménykapszula: 50 mg lonafarnibot tartalmaz kapszulánként.  
Zokinvy 75 mg keménykapszula: 75 mg lonafarnibot tartalmaz kapszulánként.
- Egyéb összetevők:

A kapszula tartalma: kroszkarmellóz-nátrium (lásd 2. pont, „A Zokinvy nátriumot tartalmaz”), magnézium-sztearát, poloxamer, povidon és vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Kapszulahéj:

Zokinvy 50 mg keménykapszula: zselatin, titán-dioxid, sárga vas-oxid és napraforgólecitin

Zokinvy 75 mg keménykapszula: zselatin, titán-dioxid, sárga vas-oxid, vörös vas-oxid és napraforgólecitin

Jelölőfesték: sellak, fekete vas-oxid

### **Milyen a Zokinvy külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Zokinvy 50 mg kemény kapszula átlátszatlan, sárga színű keménykapszula, fekete „LNF” és „50” felirattal.

A Zokinvy 75 mg kemény kapszula átlátszatlan, világos narancssárga színű kemény kapszula, fekete „LNF” és „75” felirattal.

A tartály 30 keménykapszulát és nedvszívó anyagot tartalmaz. A nedvszívó egy dobozban található, a doboz pedig a kapszulákat tartalmazó tartályban.

### **A forgalombahozatali engedély jogosultja**

EigerBio Europe Ltd.

1 Castlewood Avenue

Ratmines, D06 H685, Írország

### **Gyártó**

ABF Pharmaceutical Services GmbH.

Brunner Straße 63/18-19

A-1230 Bécs

Ausztria

Sciensus International B.V.

Bijsterhuizen 3142

6604 LV, Wijchen

Hollandia

### **A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: HÓNAP ÉV**

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték.

Ez azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség évente felülvizsgál minden, erre a gyógyszerre vonatkozó új információt, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

### **Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok linkjei is megtalálhatók.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.