

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Zokinvy 50 mg hörð hylki

Zokinvy 75 mg hörð hylki

## 2. INNIHALDSLÝSING

Zokinvy 50 mg hörð hylki

Hvert hylki inniheldur 50 mg af lonafarníbi.

Zokinvy 75 mg hörð hylki

Hvert hylki inniheldur 75 mg af lonafarníbi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki)

Zokinvy 50 mg hörð hylki

Hart hylki af stærð 4 (5 mm x 14 mm), ógegnsætt gult með „LNF“ og „50“ áprentuðu með svörtu.

Zokinvy 75 mg hörð hylki

Hart hylki af stærð 3 (6 mm x 16 mm), ógegnsætt ljósappelsínugult með „LNF“ og „75“ áprentuðu með svörtu.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1. Ábendingar

Zokinvy er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum 12 mánaða og eldri með erfðafræðilega staðfesta greiningu á ótímabærum ellimörkum hjá börnum (Hutchinson-Gilford progeria syndrome) eða ótímabærum ellimörkum af völdum lamínkvilla með ófullnægjandi vinnslu (processing-deficient progeroid laminopathy) sem tengist annaðhvort arfblendinni *LMNA* stökkbreytingu með uppsöfnun prógerínliks próteins eða arfhreinni eða tvíarfblendinni (compound heterozygous) *ZMPSTE24* stökkbreytingu.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð sjúklinga með ótímabær ellimörk eða sjúklinga með mjög sjaldgæf erfðafræðileg efnaskiptaheilkenni skal hefja meðferðina.

## Skammtar

### Upphafsskammtur

Fyrir allar ábendingar er ráðlagður upphafsskammtur 115 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag. Du Bois formúlan var notuð í klínískum rannsóknum og hana á að nota til að reikna út líkamsyfirborð fyrir skömmun. Alla heildardagskammta á að námunda að næstu 25 mg aukningu og skipta í tvo jafna eða næstum jafna skammta (sjá töflu 1). Skammtana á að taka með u.þ.b. 12 klst. millibili (að morgni og að kvöldi).

**Tafla 1: Ráðlagður upphafsskammtur og lyfjagjafaráætlun fyrir 115 mg/m<sup>2</sup> skömmun byggða á líkamsyfirborði**

| Líkamsyfirborð (m <sup>2</sup> ) | Heildardagskammtur námundaður að næstu 25 mg | Morgunskammtur fjöldi hylkja |                  | Kvöldskammtur fjöldi hylkja |                  |
|----------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------|------------------|-----------------------------|------------------|
|                                  |                                              | lonafarníb 50 mg             | lonafarníb 75 mg | lonafarníb 50 mg            | lonafarníb 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                           |                  |

\* Hjá sjúklingum með líkamsyfirborð frá 0,30 m<sup>2</sup> til 0,38 m<sup>2</sup> þarf að blanda innihaldi 75 mg hylkis saman við 10 ml af appelsínusafa. Helmingur blöndunnar (5 ml) jafngildir 37,5 mg skammti af lonafarníbi. Þessi skammtur verður blandaður og tekinn inn tvisvar á dag (sjá kafla 6.6).

### Viðhaldsskammtur

Eftir 4 mánaða meðferð með upphafsskammtinum 115 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag, á að auka skammtinn í viðhaldsskammtinn 150 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag (að morgni og að kvöldi). Alla heildardagskammta á að námunda að næstu 25 mg aukningu og skipta í tvo jafna eða næstum jafna skammta (sjá töflu 2).

**Tafla 2: Ráðlagður viðhaldsskammtur og lyfjagjafaráætlun fyrir 150 mg/m<sup>2</sup> skömmun byggða á líkamsyfirborði**

| Líkamsyfirborð (m <sup>2</sup> ) | Heildardagskammtur námundaður að næstu 25 mg | Morgunskammtur fjöldi hylkja |                  | Kvöldskammtur fjöldi hylkja |                  |
|----------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------|------------------|-----------------------------|------------------|
|                                  |                                              | lonafarníb 50 mg             | lonafarníb 75 mg | lonafarníb 50 mg            | lonafarníb 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                |

### Skammtur sem gleymist

Ef skammtur gleymist á að taka skammtinn eins fljótt og auðið er, allt að 8 klst. fyrir næsta skammt sem áætlað er að gefa með mat. Ef minna en 8 klst. eru fram að næsta áætlaða skammti, skal sleppa skammtinum sem gleymdist og hefja skammtaáætlunina aftur með næsta áætlaða skammti.

*Sjúklingar sem taka upphafsskammtinn 115 mg/m<sup>2</sup> og eru með líkamsyfirborð sem nemur 0,30 m<sup>2</sup> til 0,38 m<sup>2</sup>*

Sjúklingar þurfa að fá dagskammt sem nemur 75 mg (37,5 mg tvisvar á dag). Blanda skal innihaldi lonafarníb 75 mg hylkis saman við 10 ml af appelsínusafa. Aðeins helmingsins af 10 ml blöndunni verður neytt (sjá kafla 6.6).

*Skammtaaðlögun fyrir sjúklinga með viðvarandi uppköst og/eða niðurgang sem leiða til vessaþurrðar eða þyngdartaps*

Hjá sjúklingum þar sem skammtar hafa verið hækkaðir í 150 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag og fá endurtekin uppköst og/eða niðurgang sem leiða til vessaþurrðar eða þyngdartaps (sjá kafla 4.4), má minnka skammtinn í upphafsskammtinn 115 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag. Alla dagskammta á að námunda að næstu 25 mg hækkun og skipta í tvo jafna eða næstum jafna skammta (sjá töflu 1).

*Fyrirbygging eða meðferð við uppköstum og/eða niðurgangi sem leiða til vessaþurrðar eða þyngdartaps*

Íhuga má fyrirbyggingu eða meðferð við uppköstum og/eða niðurgangi með lyfi við uppköstum og/eða stemmandi lyfi (sjá kafla 4.4).

*Skammtaaðlögun fyrir sjúklinga sem komast ekki hjá samhliða notkun miðlungsöflugs CYP3A hemils (sjá kafla 4.5)*

Minnta skal dagskammt sjúklingsins af lonafarníbi um 50% og skipta skal minnkaða dagsskammtinum í tvo jafna skammta. Námunda skal hvern skammt að næstu 25 mg aukningu. Skammtaáætlunin verður annaðhvort 25 mg tvisvar á dag, 50 mg tvisvar á dag eða 75 mg tvisvar á dag. Sjúklingar sem fá minnkaðan dagskammt sem nemur 50 mg (25 mg tvisvar á dag) þurfa að blanda innihaldi lonafarníbs 50 mg hylkis saman við 10 ml af appelsínusafa til að fá fram réttan skammt. Aðeins helmingsins (5 ml) af 10 ml blöndunni verður neytt (sjá kafla 6.6). Eftirlit með QTc er ráðlagt á meðan sjúklingurinn notar samhliða miðlungsöflugan CYP3A hemil og fær meðferð með 50% af áætluðum skammti af lonafarníbi. Sjúklingurinn skal hefja aftur notkun áætlaðs skammts af lonafarníbi samkvæmt líkamsyfirborði 14 dögum eftir að meðferð með miðlungsöflugum CYP3A hemli hefur verið hætt.

*Skammtaaðlögun hjá sjúklingum sem nota samhliða veikan CYP3A hemil og fá viðvarandi eiturverkanir (sjá kafla 4.5)*

Minnta skal dagskammt sjúklingsins af lonafarníbi um 50% og skipta skal minnkaða dagsskammtinum í tvo jafna skammta. Námunda skal hvern skammt að næstu 25 mg aukningu. Skammtaáætlunin verður annaðhvort 25 mg tvisvar á dag, 50 mg tvisvar á dag eða 75 mg tvisvar á dag. Sjúklingar sem fá minnkaðan dagskammt sem nemur 50 mg (25 mg tvisvar á dag) þurfa að blanda innihaldi lonafarníbs 50 mg hylkis saman við 10 ml af appelsínusafa til að fá fram réttan skammt. Aðeins helmingsins (5 ml) af 10 ml blöndunni verður neytt (sjá kafla 6.6). Eftirlit með QTc er ráðlagt á meðan sjúklingurinn notar samhliða veikan CYP3A hemil og fær meðferð með 50% af áætluðum skammti af lonafarníbi vegna viðvarandi eiturverkana. Sjúklingurinn skal hefja aftur notkun áætlaðs skammts af lonafarníbi samkvæmt líkamsyfirborði 14 dögum eftir að eiturverkanirnar hafa gengið til baka að fullu eða meðferð með veikum CYP3A hemli hefur verið hætt.

*Skammtaaðlögun hjá sjúklingum með þekkta genaöfbreytni sem veldur truflun á starfsemi CYP3A4*

Minnta skal dagskammt sjúklingsins af lonafarníbi um 50% og skipta skal minnkaða dagsskammtinum í tvo jafna skammta. Námunda skal hvern skammt að næstu 25 mg aukningu. Skammtaáætlunin verður annaðhvort 25 mg tvisvar á dag, 50 mg tvisvar á dag eða 75 mg tvisvar á dag. Sjúklingar sem fá minnkaðan dagskammt sem nemur 50 mg (25 mg tvisvar á dag) þurfa að blanda innihaldi lonafarníbs 50 mg hylkis saman við 10 ml af appelsínusafa til að fá fram réttan skammt. Aðeins helmingsins (5 ml) af 10 ml blöndunni verður neytt (sjá kafla 6.6). Eftirlit með QTc er ráðlagt.

*Skammtaaðlögun hjá sjúklingum sem þurfa að fá mídazólám-stungulyf fyrir skurðaðgerð*

Samhliða notkun mídazóláms er frábending (sjá kafla 4.3 og 4.5). Sjúklingar sem þurfa að fá mídazólám-stungulyf fyrir skurðaðgerð skulu hætta notkun lonafarníbs 14 dögum fyrir og þar til 2 dögum eftir gjöf mídazóláms.

*Sértækar milliverkanir við mat og drykk*

Lonafarníbi má ekki taka með mat eða safa sem inniheldur greipaldin, trönuber, granatepli eða Sevilla appelsínur (t.d. appelsínumarmelaði), einnig þekktar sem súrar eða bitrar appelsínur (sjá kafla 4.5). Ef

lonafarníb er tekið með mat eða drykk sem inniheldur þessa ávexti eða ávaxtasafa getur það aukið á aukaverkanir sem tengjast lonafarníbi.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga (Child-Pugh A) eða miðlungsmikla (Child-Pugh B) skerðingu á lifrarstarfsemi. Lonafarníb má ekki nota hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

#### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Lonafarníb hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Þar sem lonafarníb og umbrotsefnið HM21 skiljast aðeins út að takmörkuðu leyti með þvagi, er ekki þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### *Börn*

Skammtar eru þeir sömu hjá fullorðnum og börnum 12 mánaða og eldri.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun lonafarníbs hjá börnum yngri en 12 mánaða. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.1).

### Lyfjagjöf

Lonafarníb er ætlað til inntöku. Hylkið á að gleypa í heilu lagi. Ekki má tyggja hylkið. Hvern skammt á að taka með mat.

Fyrir sjúklinga sem ekki geta gleypst hylkið í heilu lagi má finna leiðbeiningar um blöndun á innihaldi hylkisins við appelsínusafa í kafla 6.6.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða öðrum lyfjum úr flokki farnesýltransferasa, eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða notkun með öflugum CYP3A hemlum (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun lyfja sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A4, eins og mídazólams, atorvastatíns, lovastatíns og símvastatíns (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.5).

Sjúklingar með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 5.2).

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Aldur við upphaf meðferðar

Hefja skal meðferð með lonafarníbi um leið og greining hefur verið gerð. Klínískar upplýsingar benda til þess að væntanlegur ávinningur meðferðar með lonafarníbi á lifun hjá sjúklingum með ótímabær ellimörk (Hutchinson-Gilford progeria syndrome, HGPS) sem hófu meðferð 10 ára eða eldri sé minni en hjá þeim sem voru yngri þegar þeir hófu meðferðina (sjá kafla 5.1).

Upphaf meðferðar með lonafarníbi hjá eldri sjúklingum skal taka mið af aukaverkunum (þ.e. uppköst, ógleði og niðurgangur) á fyrstu mánuðum meðferðar.

### Aukaverkanir frá meltingarfærum og vessaþurrð

Tilkynnt hefur verið um óeðlileg blóðsölt (blóðmagnesiumhækkun, blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun) (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal náið með alvarleika aukaverkana í meltingarvegi,

sérstaklega á fyrstu 4 mánuðum meðferðarinnar. Þegar aukaverkanir í meltingarvegi koma fyrir skal fylgjast reglulega með þyngd sjúklings, neyslu hitaeininga og vökvainntöku. Í sumum tilfellum getur viðvarandi niðurgangur valdið blóðmagnsminnkun, sem meðhöndla skal með innrennsli eða inntöku.

Fylgjast skal með sjúklingum sem fá niðurgang og fá meðferð með lóperamíði við niðurgangi með tilliti til aukaverkana sem tengjast aukinni útsetningu fyrir lóperamíði (sjá kafla 4.5).

#### Sjúklingar sem þurfa að fá mídazólám-stungulyf fyrir skurðaðgerð

Samhliða gjöf lonafarníbs og mídazóláms er frábending (sjá kafla 4.3 og 4.5) vegna aukinnar hættu á mjög miklum róandi áhrifum og öndunarbælingu. Hætta skal meðferð með lonafarníbi hjá sjúklingum sem þurfa að fá mídazólám sem hluta af svæfingu fyrir skurðaðgerð í 14 daga fyrir og þar til 2 dögum eftir gjöf mídazóláms í æð.

#### Óeðlileg lifrarstarfsemi

Tilkynnt hefur verið um hækkun á lifrarensímum, eins og aspartatamínótransferasa eða alanínamínótransferasa (sjá kafla 4.8). Meta skal reglulega teikn og einkenni um skerta lifrarstarfsemi. Mæla skal lifrarstarfsemi árlega eða þegar upp koma ný eða versnandi teikn eða einkenni um starfstruflun í lifur.

#### Eiturverkanir á nýru

Lonafarníb olli eiturverkunum á nýru hjá rottum með breytingum sem fram komu í klínískri efnafræði og þvagrannsókn, við útsetningu í plasma sem er u.þ.b. sú sama og eftir skammt handa mönnum (sjá kafla 5.3). Meta skal reglulega teikn og einkenni um skerta nýrnastarfsemi. Mæla skal nýrnastarfsemi árlega eða þegar upp koma ný eða versnandi teikn eða einkenni sem tengjast starfstruflun í nýrum.

#### Eiturverkanir á sjónu

Lonafarníb olli skerðingu á stafaháðri sjón í lítilli birtu hjá öpum við útsetningu í plasma sem er svipuð og eftir skammt handa mönnum (sjá kafla 5.3). Framkvæma skal augnlæknisfræðilegt mat árlega og þegar upp koma nýjar sjóntruflanir meðan á meðferð stendur.

#### Samhliða notkun miðlungsöflugra og öflugra CYP3A virkja

Samhliða notkun miðlungsöflugra og öflugra CYP3A virkja getur dregið úr verkun lonafarníbs og hana skal forðast (sjá kafla 4.5).

#### Samhliða notkun miðlungsöflugra CYP3A hemla

Forðast skal samhliða notkun lonafarníbs og miðlungsöflugra CYP3A hemla. Ef samhliða notkun er óhjákvæmileg, skal minnka skammt lonafarníbs um 50% og eftirlit með QTc er ráðlagt (sjá kafla 4.2 og 4.5).

#### Samhliða notkun veikra CYP3A virkja

Samhliða notkun veikra CYP3A virkja getur dregið úr verkun lonafarníbs og hana skal forðast. Ef notkun þeirra er óhjákvæmileg, er ekki þörf á skammtaaðlögun lonafarníbs (sjá kafla 4.5).

#### Einstaklingar með þekkta genafjölbreytni sem veldur truflun á starfsemi CYP3A4

Einstaklingar með þekkta genafjölbreytni sem veldur truflun á starfsemi CYP3A4 skulu hefja meðferðina með 50% af tilgreindum skammti. Eftirlit með QTc er nauðsynlegt (sjá kafla 4.2 og 4.5).

## Önnur heilkenni ótímabærra ellimarka

Ekki er gert ráð fyrir að lonafarníb hafi verkun við meðferð á heilkennum ótímabærra ellimarka sem orsakast af stökkbreytingum í öðrum genum en *LMNA* eða *ZMPSTE24* og lamínkvilla sem ekki tengist uppsöfnun prógerínlíkra próteina. Ekki er gert ráð fyrir að lonafarníb hafi verkun við meðferð á eftirfarandi heilkennum ótímabærra ellimarka: Ótímabær ellimörk hjá fullorðnum (Werner syndrome), Blooms heilkenni, Rothmund–Thomson heilkenni, Cockayne heilkenni, litbrigðahúðþurrkur (xeroderma pigmentosum), TTD-sjúkdómur (trichothiodystrophy) og hreyfiglöp með háræðavíkkun (ataxia-telangiectasia).

## Hjálparefni með þekkta verkun

Zokinvy inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Öflugir CYP3A hemlar

Þegar lonafarníb var gefið heilbrigðum fullorðnum einstaklingum samtímis ketókónazóli, öflugum CYP3A hemli, hækkaði ketókónazól (200 mg í 5 skömmtum)  $C_{\max}$  lonafarníbs (stakur 50 mg skammtur) um 270% og AUC um 425%. Þetta getur leitt til aukinnar hættu á aukaverkunum. Því er samhliða notkun lonafarníbs og öflugra CYP3A hemla frábending (sjá kafla 4.3).

### Miðlungsöflugir CYP3A hemlar

Engar rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar með miðlungsöflugum CYP3A hemli. Forðast skal samhliða notkun lonafarníbs og miðlungsöflugs CYP3A hemils (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### Valdir HMG-CoA redúktasahemlar

Engar rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar. HMG-CoA redúktasahemlarnir atorvastatín, lovastatín og símvastatín eru allir háðir CYP3A til umbrota. Lonafarníb er öflugur *in vivo* CYP3A-hemill sem binst ensíminu óafturkræft og, þegar það er gefið samhliða annað hvort atorvastatíni, lovastatíni eða símvastatíni, er búist við að það auki plasmabætti þessara statína. Þetta leiðir til aukinnar hættu á vöðvakvilla, þar með talið rákvöðvalýsu. Því er samhliða notkun lonafarníbs og atorvastatíns, lovastatíns og símvastatíns frábending (sjá kafla 4.3).

### Mídazólám

Við samtímisgjöf lonafarníbs og mídazólams hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum, juku endurteknir skammtar af lonafarníbi (100 mg tvisvar á dag samfelld í 5 daga)  $C_{\max}$  fyrir mídazólám (stakur 3 mg skammtur til inntöku) um 180% og AUC um 639%. Þessi víxlverkun eykur þar með hættuna á mjög mikilli róun og öndunarbælingu. Því er samhliða notkun lonafarníbs og mídazólams frábending (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

### Öflugir CYP3A virkjar

Samtímisgjöf á stökum 50 mg skammti af lonafarníbi til inntöku (ásamt stökum 100 mg skammti af ritonavíri til inntöku) eftir gjöf á 600 mg af rifampíni einu sinni á dag í 8 daga leiddi til þess að  $C_{\max}$  lonafarníbs lækkaði um 92% og AUC lækkaði um 98%, samanborið við gjöf á rifampíni einu sér hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum. Engar upplýsingar um verkun liggja fyrir sem sýna fram á að verkun lonafarníbs haldist þegar það er gefið samhliða öflugum CYP3A virkja. Því skal forðast samhliða notkun lonafarníbs og öflugs CYP3A virkja og leita annarra meðferðarúrræða (sjá kafla 4.4).

### Miðlungsöflugir CYP3A virkjar

Engar rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar með miðlungsöflugum CYP3A virkja. Engar upplýsingar um verkun liggja fyrir sem sýna fram á að lonafarníb haldist virkt þegar það er gefið samhliða miðlungsöflugum CYP3A virkja. Því skal forðast samhliða notkun lonafarníbs og miðlungsöflugs CYP3A virkja og leita annarra meðferðarúrræða (sjá kafla 4.4).

### Veikir CYP3A virkjar

Engar rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar með veikum CYP3A virkja. Engar upplýsingar um verkun liggja fyrir sem sýna fram á að lonafarníb haldist virkt þegar það er gefið samhliða veikum CYP3A virkja. Því skal forðast samhliða notkun lonafarníbs og veiks CYP3A virkja og leita annarra meðferðarúrræða (sjá kafla 4.2 og 4.4). Ef samtímisgjöf með veikum CYP3A virkja er óhjákvæmileg, skal halda áfram með núverandi skammt af lonafarníbi. Ef skammtar sjúklingsins hafa ekki þegar verið hækkaðir í viðhaldsskammtinn 150 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag, skal halda tímasetningu áætlaðrar skammtahækkunar.

### Matur og valdir safar sem hafa áhrif á umbrot lonafarníbs

Greipaldin, trönuber, granatepli og Sevilla appelsínur (t.d. appelsínumarmelaði), einnig þekktar sem súrar eða beiskar appelsínur, hamla CYP3A kerfinu. Forðast skal neyslu matar eða safa sem innihalda þessa ávexti meðan á töku lonafarníbs stendur (sjá kafla 4.2).

### Veikir CYP3A hemlar

Engar rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar með veikum CYP3A hemli. Aðlögun skammta er ekki talin nauðsynleg. Hins vegar, ef samhliða notkun veiks CYP3A hemils veldur viðvarandi eiturverkunum, skal minnka skammtinn af lonafarníbi um 50% og eftirlit með QTc er ráðlagt (sjá kafla 4.2 og 6.6).

### Loperamíð

Við samtímisgjöf lonafarníbs og loperamíðs hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum, juku endurteknir skammtar af lonafarníbi (100 mg tvisvar á dag samfelld í 5 daga) C<sub>max</sub> fyrir loperamíð (stakur 2 mg skammtur til inntöku) um 214% og AUC um 299%. Skammtur loperamíðs á ekki að fara yfir 1 mg á dag (sjá kafla 4.4). Ef gefa á meira en 1 mg af loperamíði á dag skal auka skammtinn hægt og með varúð eftir þörfum til að meðhöndla niðurgang.

### Hvarfefni CYP2C19

Við samtímisgjöf lonafarníbs og CYP2C19 hvarfefnisins omeprazóls hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum, juku endurteknir skammtar af lonafarníbi (75 mg tvisvar á dag samfelld í 5 daga) C<sub>max</sub> fyrir omeprazol (stakur 40 mg skammtur til inntöku) um 28% og AUC um 60%. Hafa skal eftirlit með sjúklingum sem taka lyf sem eru CYP2C19 hvarfefni á þessu tímabili með tilliti til hugsanlegra aukaverkana og aðlaga skammta eftir þörfum.

### MATE1 og MATE2-K

Samkvæmt *in vitro* gögnum er lonafarníb MATE1/MATE2-K hemill við klínískt mikilvæga altæka hámarksþéttni og gæti hugsanlega valdið klínískt mikilvægri milliverkun. Eins og er, þá er metformín eina þekkta klínískt mikilvæga hvarfefni MATE1/MATE2-K. Forðast skal samhliða notkun metformíns og lonafarníbs. Ef gjöf metformíns er nauðsynleg, skulu lækningar hafa náð eftirlit sjúklingnum með tilliti til milliverkana við lonafarníb.

## Hvarfefni P-glýkópróteins

Við samtímisgjöf lonafarníbs og P-glýkóprótein hvarfefnisins fexofenadíns hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum, juku endurteknir skammtar af lonafarníbi (100 mg tvisvar á dag samfelld í 5 daga)  $C_{max}$  fyrir fexofenadín (stakur 180 mg skammtur til inntöku) um 21% og AUC um 24%. Við samtímisgjöf lonafarníbs og P-glýkóprótein hvarfefna (t.d. digoxíns, dabigatrans) þar sem lágmarksbreytingar á þéttni geta leitt til alvarlegra eða lífshættulegra eiturverkana, skal fylgjast með aukaverkunum og minnka skammtinn af P-glýkóprótein hvarfefninu í samræmi við samþykktu notkun viðkomandi lyfs.

## Hvarfefni OCT1

*In vitro* rannsóknir benda til þess að lonafarníb sé hemill á OCT1 við klínískt mikilvæga altæka þéttni. Hins vegar er klínískt mikilvægi óþekkt eins og er.

## Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta milliverkanir við samhliða gjöf lonafarníbs og getnaðarvarnarlyfja til inntöku. Konur á barneignaraldri þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Zokinvy stendur og í að minnsta kosti 1 viku eftir síðasta skammtinn (sjá kafla 4.6).

## Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

### Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Zokinvy stendur og í að minnsta kosti 1 viku eftir síðasta skammtinn. Karlar sem eiga maka sem eru konur á barneignaraldri þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Zokinvy stendur og í að minnsta kosti 3 mánuði eftir síðasta skammtinn.

Áhrif Zokinvy á getnaðarvarnarstera hafa ekki verið rannsökuð. Bæta þarf við hindrunargetnaðarvörn ef altækir sterar eru notaðir til getnaðarvarnar.

### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lonafarníbs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Lonafarníb er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

### Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort lonafarníb skilst út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir sýna að lonafarníb skilst út í móðurmjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta meðferð með lonafarníbi.

### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif lonafarníbs á frjósemi hjá mönnum. Í dýrarannsóknum leiddi lonafarníb til breytinga á æxlunarfærum karl- og kvendýra og fósturvisnunar (resorption) (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhrif lonafarníbs á frjósemi hjá mönnum eru ekki þekkt.

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Lonafarníð hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þreyta getur komið fyrir eftir gjöf lonafarníðs (sjá kafla 4.8).

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem koma fyrir eru: uppköst (86%), niðurgangur (78%), hækkaður aspartatamínótransferasi (64%), hækkaður alanínámínótransferasi (50%), minnkuð matarlyst (41%), ógleði (38%), kviðverkir (35%), þreyta (29%), þyngdartap (27%), hægðatregða (18%) og sýking í efri hluta öndunarvegar (11%). Flestar aukaverkanirnar komu fyrir á fyrstu 4 vikum meðferðar og þeim fækkaði yfirleitt jafnt og þétt eftir því sem meðferðartíminn var lengri.

Alvarlegustu aukaverkanirnar eru hækkaður alanínámínótransferasi (3,6%), hækkaður aspartatamínótransferasi (3,6%), blóðþurrð í heila (3,2%), hiti (1,6%) og vessaþurrð (1,6%).

##### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu fyrir í klínískum rannsóknum eru settar fram í töflu 3 samkvæmt flokkun eftir líffærum og kjörheiti. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram í röð eftir minnkandi tíðni innan hvers líffæraflokks.

**Tafla 3: Aukaverkanir**

| Flokkun eftir líffærum                 | Mjög algengar                    | Algengar                                                                                                                            |
|----------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | Sýking í efri hluta öndunarvegar | Sýking<br>Nefkvef<br>Maga- og garnabólga<br>Inflúensa<br>Graftarbólur í munni<br>Endaþarmsgrenndarkýli<br>Lungnabólga<br>Skútabólga |
| Blóð og eitlar                         | Lækkun á blóðrauða               | Minnkaður fjöldi hvítra blóðkorna                                                                                                   |
| Efnaskipti og næring                   | Minnkuð matarlyst<br>Þyngdartap  | Vessaþurrð<br>Blóðmagnesiumhækkun<br>Blóðkalíumlækkun<br>Blóðalbúmínlækkun<br>Blóðnatríumlækkun                                     |
| Geðræn vandamál                        |                                  | Lækkað geðslag                                                                                                                      |
| Taugakerfi                             |                                  | Blóðþurrð í heila<br>Höfuðverkur<br>Sundl<br>Náladofi                                                                               |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti      |                                  | Hósti<br>Blóðnasir<br>Verkur í barkakýli/munnkoki<br>Nefstífla                                                                      |

|                                                         |                                                                                                         |                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Meltingarfæri                                           | Uppköst<br>Niðurgangur<br>Ógleði<br>Kviðverkur <sup>a</sup><br>Hægðatregða                              | Vindgangur<br>Ristilbólga<br>Meltingartruflun<br>Magabólga<br>Blæðing í neðri hluta<br>meltingarvegar |
| Lifur og gall                                           | Hækkun á<br>aspartatamínótransferasa<br>Hækkun á alanínamínótransferasa<br>Lækkun á bíkARBónati í blóði | Lækkun á kreatíníni í blóði                                                                           |
| Húð og undirhúð                                         |                                                                                                         | Útbrot<br>Kláði<br>Þurr húð<br>Ofplitun húðar                                                         |
| Stoðkerfi og bandvefur                                  |                                                                                                         | Stoðkerfisverkir<br>Bakverkur<br>Verkur í útlím                                                       |
| Almennar aukaverkanir<br>og aukaverkanir á<br>íkomustað | Preyta                                                                                                  | Hiti<br>Brjóstverkur<br>Kuldahrollur                                                                  |
| Áverkar, eitranir og<br>fylgikvillar aðgerðar           |                                                                                                         | Tannbrot                                                                                              |

<sup>a</sup> Kviðverkur felur í sér kviðverk og kviðverk í efri hluta kviðar

### Lýsing á völdum aukaverkunarum

#### *Aukaverkanir frá meltingarfærum*

Aukaverkanir frá meltingarfærum (uppköst [85,7%], niðurgangur [77,8%], ógleði [38,1%]) voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um. Af sjúklingunum sem fengu meðferðartengd uppköst voru 29 (53,7%) sjúklingar með uppköst af stigi 1 (skilgreint sem engin þörf á inngrípi) og 25 (46,3%) voru með uppköst af stigi 2 (skilgreint sem vökvun í bláæð á göngudeild; læknisfræðileg inngríp nauðsynleg). Af sjúklingunum sem fengu meðferðartengda ógleði voru 23 (95,8%) með ógleði af stigi 1 (skilgreint sem lystarleysi án breytinga á matarvenjum) og 1 (4,2%) sjúklingur með ógleði af stigi 2 (skilgreint sem minnkuð inntaka án marktæks þyngdartaps, vessaþurrðar eða vannæringar). Á fyrstu 4 mánuðum meðferðar í ProLon1 voru 19 (67,9%) sjúklingar með uppköst og 10 (35,7%) sjúklingar með ógleði. Í lok meðferðar þurftu 4 (14,3%) sjúklingar að fá lyf við uppköstum eða ógleði (sjá kafla 4.4). Alls hættu 4 sjúklingar meðferð, einkum vegna ógleði eða uppkasta.

Flestir sjúklingar með meðferðartengdan niðurgang (u.þ.b. 94%) fengu vægan eða miðlungsmikinn niðurgang; 38 (77,6%) sjúklingar tilkynntu um meðferðartengdan niðurgang af stigi 1 (skilgreint sem aukning um minna en 4 hægðalosar á dag fram yfir upphafsgildi) og 8 (16,3%) sjúklingar tilkynntu um meðferðartengdan niðurgang af stigi 2 (skilgreint sem aukning um 4 til 6 hægðalosar á dag fram yfir upphafsgildi og takmarkandi áhrif á almennar athafnir daglegs lífs). Þrír (6,1%) sjúklingar tilkynntu um niðurgang af stigi 3 (skilgreint sem aukning um 7 eða fleiri hægðalosar á dag fram yfir upphafsgildi, sjúkrahúsinnlögn er ráðlögð, veruleg aukning á útskilnaði í gegnum stóma samanborið við upphafsgildi og takmarkandi áhrif á athafnir daglegs lífs við sjálfsumönnun). Á fyrstu 4 mánuðum meðferðar í ProLon1 voru 23 (82,1%) sjúklingar með niðurgang, í lok meðferðar voru 3 (10,7%) sjúklingar með niðurgang. Tólf (42,9%) sjúklingar fengu meðferð með lóperamíði.

#### *Óeðlileg blóðsölt*

Óeðlileg blóðsölt (blóðmagnesiumhækkun, blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun) komu fram hjá 4 (6,3%) sjúklingum. Af þeim tveimur sjúklingum sem fengu blóðmagnesiumhækkun voru 2 (100%) sjúklingar með blóðmagnesiumhækkun af stigi 1 (skilgreint sem > efri mörk eðlilegra gilda [ULN] til 3,0 mg/dl; > ULN til 1,23 mmól/l). Af þeim tveimur sjúklingum sem fengu blóðkalíumlækkun var 1 (50%) sjúklingur með blóðkalíumlækkun af stigi 1 (skilgreint sem < neðri mörk eðlilegra gilda [LLN] til 3,0 mmól/l) og 1 (50%) sjúklingur með blóðkalíumlækkun af stigi 3 (skilgreint sem < 3,0 til 2,5 mmól/l, sjúkrahúsinnlögn er ráðlögð). Af 1 sjúklingi sem fékk blóðnatríumlækkun var 1 (100%)

sjúklingur með blóðnatríumlækkun af stigi 1 (skilgreint sem  $< \text{LLN}$  til 130 mmól/l). Vessapurð kom fram hjá 3 (4,8%) sjúklingum. Af þeim þremur sjúklingum sem fengu vessapurð var 1 (33,3%) sjúklingur með vessapurð af stigi 1 (skilgreint sem aukin vökvagjöf um munn er ráðlögð, þurrar slímhúðir, minnkuð húðfylling) og 2 (66,7%) sjúklingar með vessapurð á stigi 2 (skilgreint sem vökvagjöf í bláæð er ráðlögð).

#### *Hækkaður aminótransferasi*

Hækkaður alanínamínótransferasi var skráður hjá 14 (50,0% sjúklinga) ProLon1 sjúklingum. Af sjúklingum með hækkaðan alanínamínótransferasa, fengu 11 (78,6%) sjúklingar hækkun af stigi 1 (skilgreint sem hærri en ULN til 3,0-föld ULN ef upphafsgildi var eðlilegt; 1,5 til 3,0-falt upphafsgildi ef upphafsgildi var óeðlilegt); 1 (7,1%) sjúklingur fékk hækkun af stigi 2 (skilgreint sem  $> 3,0$  til 5,0-föld ULN ef upphafsgildi var eðlilegt;  $> 3,0$  til 5,0 x ULN ef upphafsgildi var óeðlilegt) og 2 (14,3%) sjúklingar fengu hækkun á stigi 3 (skilgreint sem  $> 5,0$  til 20,0 x ULN ef upphafsgildi var eðlilegt;  $> 5,0$  til 20,0 x upphafsgildi ef upphafsgildi var óeðlilegt).

Hækkaður aspartatamínótransferasi var skráður hjá 18 (64,3%) ProLon1 sjúklingum. Af þessum sjúklingum fengu 17 (94,4%) sjúklingar hækkun af stigi 1 (skilgreint sem hærri en ULN til 3,0-föld ULN ef upphafsgildi var eðlilegt; 1,5 til 3,0-falt upphafsgildi ef upphafsgildi var óeðlilegt) og 1 (5,6%) sjúklingur fékk hækkun af stigi 3 (skilgreint sem  $> 5,0$  til 20,0 x ULN ef upphafsgildi var eðlilegt;  $> 5,0$  til 20,0 x upphafsgildi ef upphafsgildi var óeðlilegt).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtnun**

Í tilviki bráðrar ofskömmtnunar skal veita stuðningsmeðferð eins og klínísk þörf er á, þar á meðal vökvauppbótarmeðferð til að forðast ójafnvægi í blóðsöltum og hafa náð eftirlit með lífsmörkum. Ekkert móteitur er til gegn lonafarníbi til að snúa við ofskömmtnun.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ýmis meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ATC-flokkur: A16AX20

#### Verkunarháttur

Lonafarníb er sjúkdómsbreytandi lyf sem kemur í veg fyrir farnesýleringu (farnesylation) og dregur þannig úr uppsöfnun afbrigðilegs prógeríns og prógerínlíkra próteina í innri kjarnahimnu frumunnar. Þetta viðheldur heilleika frumunnar og eðlilegri starfsemi. Uppsöfnun prógeríns og prógerínlíkra próteina í frumur í veggjum stórra æða veldur bólgu og bandvefsmyndun.

#### Verkun og öryggi

Verkun og öryggi lonafarníbs hafa verið metin í tveimur 2. stigs rannsóknum (ProLon1 og ProLon2). Báðar rannsóknirnar voru einsetra, opnar rannsóknir með einum armi þar sem metin var verkun og öryggi lonafarníbs hjá sjúklingum með erfðafræðilega staðfest ótímabær ellimörk hjá börnum (HGPS) eða ótímabær ellimörk af völdum lamínkvilla með ófullnægjandi vinnslu. Greiningar voru gerðar með því að sameina rannsóknirnar í sameinaða greiningu til að meta muninn á lifun hjá sjúklingum með HGPS sem fengu meðferð með lonafarníbi og þeim sem höfðu aldrei fengið lonafarníb. Greiningar á

lifun voru gerðar eftir 1, 2 og 3 ár, byggt á tímabili einlyfjameðferðar með lonafarníbi í annaðhvort ProLon1 eða ProLon2 og með því að taka mið af lífsstöðu (vital status) þann 1. ágúst 2021, einnig kallað lokaeftirfylgni.

Alls voru 28 sjúklingar í ProLon1 (26 sjúklingar með hefðbundin HGPS, 1 sjúklingur með óhefðbundin HGPS og 1 sjúklingur með ótímabær ellimörk af völdum lamínkvilla með *LMNA* arfblendinni stökkbreytingu með uppsöfnun prógerinlíkra próteina). Sjúklingar fengu lonafarníb í 24 til 30 mánuði. Sjúklingar hófu meðferðina með 115 mg/m<sup>2</sup> af lonafarníbi tvisvar á dag. Eftir 4 mánaða meðferð var skammturinn aukinn hjá sjúklingum sem þoldu meðferðina í 150 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag. Af sjúklingunum 28 sem fengu meðferð voru 27 sjúklingar með HGPS (16 kvenkyns, 11 karlkyns) teknir með í lifunarmatið. Miðgildi aldurs við upphaf meðferðar hjá sjúklingunum 27 var 7,5 ár (bil: 3 til 16 ár). Við upphaf rannsóknarinnar voru allir sjúklingarnir yngri en 18 ára.

Alls voru 35 sjúklingar í ProLon2 (34 sjúklingar með hefðbundin HGPS og 1 sjúklingur með óhefðbundin HGPS). Sjúklingarnir fengu lonafarníb í 12 til 36 mánuði. Sjúklingarnir fengu meðferð með 150 mg/m<sup>2</sup> af lonafarníbi tvisvar á dag. Allir sjúklingarnir 35 sem fengu meðferð voru teknir með í lifunarmatið. Miðgildi aldurs við upphaf meðferðar var 6,0 ár (bil: 2 til 17 ár). Við upphaf rannsóknarinnar voru allir sjúklingarnir yngri en 18 ára.

Af sjúklingunum 63 í ProLon1 og ProLon2 þurftu 15 (24%) einhvers konar skammtaaðlögun. Einn (2%) sjúklingur hætti meðferð, hjá 11 (17%) sjúklingum var gert hlé á meðferðinni og hjá 3 (5%) sjúklingum var skammturinn minnkaður. Hjá 10 sjúklingum (10/63, 16%) tengdist aðgerðin sem gripið var til truflun í meltingarvegi, þekktri og algengri aukaverkun lonafarníbs.

Afturskyggna 3 ára lifunargreiningin var byggð á gögnum um dánartíðni frá 62 sjúklingum með HGPS (27 sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð í ProLon1 og 35 sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð í ProLon2) sem fengu einlyfjameðferð með lonafarníbi og gögnum frá pöruðum, ómeðhöndluðum sjúklingum í sérstöku þýði með náttúrulega framvindu sjúkdóms (natural history).

Meðallíftími sjúklinga með HGPS sem fengu lonafarníb jókst að meðaltali um 0,44 til 0,47 ár (með og án leiðréttingar fyrir aldri við upphaf meðferðar, talið upp í sömu röð) fyrstu 3 árin af eftirfylgni. Hins vegar gæti hann verið allt niður í 2,4 mánuði vegna óvissu í fyrirliggjandi gögnum.

Á síðasta eftirfylgnitímamarknum (þ.e. 1. ágúst 2021) jókst meðallíftími sjúklinga með HGPS sem fengu lonafarníb að meðaltali um 4,3 ár. Miðað við takmarkaðar upplýsingar í gagnasöfnunum gæti hann verið allt niður í 2,6 ár. Túlka skal niðurstöður síðasta eftirfylgnitímamarknum með nokkurri varúð þar sem sjúklingar fengu viðbótarmeðferðir (sem hugsanlega voru gagnlegar).

Samantekt úr lifunargreiningunni má finna í töflu 4.

**Tafla 4: Samantekt á lifunargreiningu hjá börnum með ótímabær ellimörk (Hutchinson-Gilford progeria syndrome) (þýði sem fékk meðferð með lonafarníbi samanborið við þýði með náttúrulega framvindu sjúkdóms)**

|                                     | Munur á RMST* í árum (95%-CI)                                                     | Áhættuhlutfall *(95%-CI)                                                      |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 3 ára eftirfylgni                   | 0,466 (0,204; 0,728) P1+P2<br>0,414 (0,042; 0,785) P1<br>0,172 (-0,101; 0,445) P2 | 0,28 (0,107; 0,756) P1+P2<br>0,15 (0,017; 1,263) P1<br>0,71 (0,199; 2,556) P2 |
| síðasta eftirfylgni (1. ágúst 2021) | 4,338 (2,551; 6,126) P1+P2                                                        | 0,28 (0,154; 0,521) P1+P2                                                     |
| 2 ára eftirfylgni                   | 0,237 (0,074; 0,401) P1+P2                                                        | 0,29 (0,097; 0,838) P1+P2                                                     |
| 1 árs eftirfylgni                   | 0,094 (0,034; 0,154) P1+P2                                                        | 0,20 (0,054; 0,732) P1+P2                                                     |

CI = öryggisbil (confidence interval); P1 = ProLon1; P2 = ProLon2; RMST = takmarkaður meðallífartími (restricted mean survival time)

Alls voru 27 sjúklingar í ProLon1 og 35 sjúklingar í ProLon2.

\* Mat byggist á pörum sem hér segir: fyrir hvern sjúkling sem fékk lonafarníb var valinn sjúklingur af handahófi af sama kyni og í sömu heimsálfu sem ekki fékk meðferð. Sjúklingar sem fengu lonafarníb

voru paraðir í röð frá sjúklingnum sem var elstur í upphafi meðferðar með lonafarníbi til þess yngsta. Aldur ómeðhöndlaðs sjúklings við upphaf meðferðar var skráður sem aldur sjúklingsins sem fékk lonafarníb, sem hann hafði verið paraður við. Ef ómeðhöndlaður sjúklingur hafði lengri eftirfylgni en sjúklingurinn sem fékk meðferð með lonafarníbi sem hann hafði verið paraður við, þá var þessi eftirfylgni stýtt þannig að hún samsvaraði lengd eftirfylgdar sjúklingsins sem fékk lonafarníb. Við aðhvarfsgreiningu á takmörkuðum meðallifunartíma og fjölbáttagreiningu Cox á áhættuhlutfalli voru kyn og heimsálfa notuð sem lagskiptingarþættir og aldur við upphaf meðferðar sem skýribreyta.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

## 5.2 Lyfjahlvörf

### Frásög

Nýting hefur ekki verið metin. Lonafarníb frásogast með inntöku. Miðgildistími fram að hámarksþéttni ( $t_{max}$ ) var 2 til 4 klst. Eftir endurtekna skammta af lonafarníbi (100 mg tvisvar á dag í 5 daga) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var hámarksþéttin að meðaltali 964 ng/ml sem kom fram eftir miðgildistíma sem var 4 klst. (á bilinu 2 til 5 klst).

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var útsetning eftir stakan 75 mg skammt af lonafarníbi til inntöku sem tekinn var sem órofið hylki borin saman við útsetningu eftir stakan 75 mg skammt af innihaldi lonafarníb hylkis til inntöku sem blandað hafði verið við appelsínusafa (sjá leiðbeiningar um blöndun á innihaldi hylkis við appelsínusafa í kafla 6.6). Þegar innihaldi hylkisins var blandað saman við appelsínusafa lækkaði  $C_{max}$  lonafarníbs um 9% og AUC lækkaði um 8% samanborið við þegar það var gefið sem órofið hylki.

Eftir stakan 100 mg skammt af lonafarníbi til inntöku hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum dró matur úr frásogi lonafarníbs og hlutfallslegt aðgengi eftir inntöku með mat samanborið við inntöku á fastandi maga var 48% byggt á  $C_{max}$  og 77% byggt á AUC. Gjöf á mörgum skömmtum af lonafarníbi með mat hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum hafði ekki marktæk áhrif á aðgengi og leiddi til minni breytileika á milli einstaklinga (~16%).

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum er uppsöfnunarhlutfallið talið vera 4,46 fyrir  $AUC_{TAU}/AUC_{0-12}$  og 3,36 fyrir  $C_{max}$ .

Breytileiki hjá hverjum einstaklingi (intra-individual) er 20,79% fyrir  $C_{max}$  og 21,13% fyrir  $AUC_{TAU}$  og breytileiki milli einstaklinga (inter-individual) er 36,92% fyrir  $C_{max}$  og 50,75% fyrir  $AUC_{TAU}$ .

### Dreifing

*In vitro* próteinbinding lonafarníbs í plasma var  $\geq 99\%$  á þéttibilinu 0,5 til 40,0 míkrogrömm/ml. Blóð/plasmahlutfallið var 0,992 til 1,56.

Lyfjahlvörf lonafarníbs eru tímaháð. Samanburður á rannsóknnum hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum sem fengu stakan 75 mg skammt af lonafarníbi og þeim sem fengu 75 mg af lonafarníbi tvisvar á dag í 5 daga sýnir að sýnilegt dreifingarrúmmál lonafarníbs minnkar um 60% eftir endurtekna skammta af lonafarníbi í 5 daga (242 l hjá þeim sem fengu stakan skammt og 97,4 l hjá þeim sem fengu endurtekna skammta).

### Umbrot

Lonafarníb umbrottnar í miklum mæli í lifur. Lonafarníb stóð fyrir 50% til 57% af geislavirkninni í plasma. Heildarendurheimtur í plasma fyrir tvö umbrotsefni sem skipta máli: HM17 (15,1%) og HM21 (13,9%), því endurheimtist 79% til 86% af geislavirkninni í plasma í heildina. Algengu

efnaskiptaferlin fólu í sér oxun, vetnissviptingu og samsetningar þessara tveggja ferla. Flest umbrotsefnin urðu til vegna formgerðarbreytinga á píperídín hringsvæði (pendant piperidine ring region) lonafarníbs.

HM21 er lyfjafræðilega virkt umbrotsefni. Eftir inntöku á 100 mg af lonafarníbi tvisvar á dag í 5 daga er hámarksplasmaþéttni HM21 94,8 ng/ml sem kemur fram eftir u.þ.b. 4 klst. (bil: 3 til 6), með  $AUC_{TAU}$  sem nemur 864 ng·klst./ml. Eftir inntöku á 75 mg af lonafarníbi tvisvar á dag í 5 daga er hámarksplasmaþéttni HM21 82,1 ng/ml sem kemur fram eftir u.þ.b. 3 klst. (bil: 3 til 5), með  $AUC_{TAU}$  sem nemur 767 ng·klst./ml.

*In vitro* rannsóknir á umbrotum benda til þess að CYP3A4 og CYP3A5 standi aðallega fyrir oxunarumbrotum lonafarníbs og að lonafarníb sé hvarfefni CYP3A4 sem er næmt *in vivo* (*in vivo*-sensitive).

Tuttugu og eitt umbrotsefni greindist í þvagi og hægðum. Ekkert stakt ógreint umbrotsefni stóð fyrir meira en 5% af skammtinum.

### Ferjur

Samkvæmt *in vitro* gögnum er lonafarníb líklegast hvarfefni P-glýkópróteins en ekki hvarfefni BCRP, OCT1, OATP1B1 og OATP1B3.

### Brotthvarf

Rannsókn á frásogi, umbrotum og útskilnaði  $^{14}C$  sem gerð var hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir gjöf á stökum skammti af lonafarníbi leiddi í ljós að geislavirkni afleidd af lyfinu skilst aðallega út með hægðum. Uppsafnaður meðalútskilnaður geislavirkni var 61% í hægðum og innan við 1% í þvagi allt að 24 klst. eftir skammt (heildarendurheimt var ~62% í magnjafnvægisrannsókninni).

Lyfjahlvörf lonafarníbs eru tímaháð. Samanburður á rannsóknum hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum sem fengu staka 75 mg skammta af lonafarníbi og þeim sem fengu 75 mg af lonafarníbi tvisvar á dag í 5 daga sýnir að úthreinsun lonafarníbs minnkaði um 75% (48,2 l/klst. og 12,1 l/klst.) og  $t_{1/2}$  jókst um 60% (3,5 klst. samanborið við 5,6 klst.) eftir endurtekna skammta af lonafarníbi í 5 daga.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Lonafarníb hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Samtímisgjöf á stökum 50 mg skammti af lonafarníbi til inntöku (ásamt einum 100 mg skammti af ritonavíri til inntöku) hjá einstaklingum með vægt og miðlungmikið skerta lifrarstarfsemi sýndi svipaða útsetningu fyrir lonafarníbi samanborið við samsvarandi eðlilegan samanburðarhóp (eðlileg lifrarstarfsemi). Þessar niðurstöður gefa til kynna að ekki sé þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2). Lonafarníb má ekki nota hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3) vegna starfsemisbilunar sem er öryggisvandamál sem spáð er fyrir um vegna hættu á niðurgangi (sjá kafla 4.4 og 4.8). Umbrot lonafarníbs (og líklegast HM21) eru umfangsmikil í lifur. Því mun skert lifrarstarfsemi líklega leiða til aukinnar útsetningar fyrir lonafarníbi (áhrif á HM21 eru óþekkt) (sjá kafla 4.4).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Lonafarníb hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4). Lonafarníb og HM21 skiljast aðeins að takmörkuðu leyti út með þvagi. Þess vegna er ekki búist við að skert nýrnastarfsemi hafi áhrif á útsetningu fyrir lonafarníbi og HM21.

### *Kyn*

Eftir gjöf á stökum 100 mg skammti af lonafarníbi til inntöku hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, bentu lyfjahvarfafræðileg gögn til þess að útsetning fyrir lonafarníbi ( $AUC_{0-inf}$ ) sé hærri hjá konum (44% hærri) samanborið við karla. Kyn hafði minni áhrif (26%) á  $C_{max}$  samanborið við  $AUC_{0-inf}$ .

#### *Aldur*

Eftir gjöf á stökum 100 mg skammti af lonafarníbi til inntöku hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sýna lyfjahvarfafræðileg gögn að útsetning fyrir lonafarníbi ( $AUC_{0-inf}$ ) er hærri hjá öldruðum (59% hærri hjá þeim sem eru 65 ára og eldri) heldur en hjá þeim sem eru á aldrinum 18 til 45 ára. Aldur hafði minni áhrif (27%) á  $C_{max}$  samanborið við  $AUC_{0-inf}$ .

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Lonafarníb hafði engin áhrif á QT eða QTc-bil hjá naggrísnum og engar breytingar á hjartalínuriti (EKG) komu fram hjá öpum. Lonafarníb hafði smávægileg og einangruð áhrif á QT-bil á hjartalínuriti hjá rottum við áætlaða útsetningu sem er svipuð og sést hjá mönnum.

Ekki var hægt að ákvarða mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) í rannsóknum á öpum sem stóðu yfir í allt að 1 ár. Altækar eiturverkanir komu fram í 3 mánaða og 1 árs rannsóknum á eiturverkunum hjá rottum og öpum eftir endurtekna inntöku lonafarníbs í skömmtum  $\geq 30$  og  $\geq 10$  mg/kg/dag, talið upp í sömu röð, sem samsvarar lægri útsetningu en sést hjá sjúklingum. Eiturverkanir sem fram komu voru meðal annars beinmergsbæling, eiturverkanir á eistu og eiturverkanir á eitla hjá rottum og öpum, breytingar á nýrum hjá rottum (frymisbólumyndun, steinefnaútfelling og drep í innri nýrnamerg) og niðurgangur og breytingar við sjónurafrítun hjá öpum. Í 3 mánaða rannsókn á eiturverkunum hjá öpum kom bráður sjúkleiki fram vegna blæðinga í mörgum líffærum hjá nokkrum öpum sem fengu 60 mg/kg/dag, sem samsvarar útsetningu sem er svipuð og sést hjá mönnum (við 150 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag). Í rannsóknum á eiturverkunum hjá öpum kom fram drep í stökum frumum í ljósnemum í sjónhimnu við  $\geq 40$  mg/kg/dag. Í 3 mánaða eftirfylgnirannsókn komu fram breytingar við sjónurafrítun við  $\geq 15$  mg/kg/dag, þar á meðal verulegar breytingar á sveifluvidd náttsjónar við 60 mg/kg/dag sem bendir til truflana í stöfum og skerðingar á náttsjón. NOAEL fyrir eiturverkanir lonafarníbs á augu fyrir voru talin vera 20 mg/kg/dag, sem samsvarar útsetningu sem er svipuð og sést hjá mönnum (við 150 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag).

Lonafarníb fjölgaði fósturlátum fyrir og eftir hreiðrun og dró úr fjölda lifandi fóstura hjá kvenkyns rottum við  $\geq 30$  mg/kg/dag. Minnkuð líkamsþyngd móður og lægri líkamsþyngd fósturs komu einnig fram við þetta skammtastig. NOAEL fyrir eiturverkanir á móður og F1 got voru talin vera 10 mg/kg/dag, með áætlaða útsetningu sem var lægri en sem sést hjá mönnum við 150 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag.

Eiturverkanir á æxlunarfæri komu fram hjá karlkyns rottum og öpum, þar með talið minni þyngd eistna og eistalyppa, sáðleysi, breytingar á sæðismyndun og hroði úr frjó móðurfrumum hjá karlkyns rottum við  $\geq 90$  mg/kg/dag og minni þyngd eistna hjá karlkyns öpum við 10 mg/kg/dag sem var lægsti skammturinn sem prófaður var. NOAEL eða minnsti skammturinn sem prófaður var hvað varðar þessi áhrif samsvarar lægri útsetningu en sem sést hjá mönnum við 150 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag.

Lonafarníb reyndist vera hugsanlegur vansköpunarvaldur við klínískt mikilvæga útsetningu hjá kaninum án eiturverkana á móður, með aukinni tíðni vansköpunar og breytileika í myndun beinagrindar hjá fósturum sem kom fram við 10 mg/kg/dag sem var lægsti skammturinn sem prófaður var, og sem samsvarar útsetningu sem er lægri en sem sést hjá mönnum við 150 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag. Eitiráhrif á móður komu fram við  $\geq 40$  mg/kg/dag og eiturverkanir bæði á móður og fósturvísi/fóstur, þ.m.t. fósturlát, mislitað þvag, minnkuð líkamsþyngd, fjölgun fósturláta eftir hreiðrun og minnkuð líkamsþyngd fóstur komu fram við 120 mg/kg/dag, sem samsvarar hærri útsetningu en sést hjá mönnum (~2- og 25-föld útsetning hjá mönnum við 150 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag, talið upp í sömu röð). Lonafarníb hafði engin skaðleg áhrif á F1 og F2 kynslóðir hjá rottum í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu. Lonafarníb skilst út í mjólk eftir inntöku hjá mjólkandi rottum með þéttihlutfall mjólkur og plasma sem er að meðaltali 1,5 eftir 12 klst.

Þegar á heildina er litið hefur lonafarníð ekki eiturverkanir á erfðæfni samkvæmt niðurstöðum úr *in vitro* prófunum, þar með talið öfugu stökkbreytingaprófi (reverse mutation assay) á bakteríum og greiningu á litningafrávikum með notkun á eitilfrumum í útæðablóði hjá mönnum. Í *in vivo* smákjarnaprófi á beinum músa hafði lonafarníð ekki eituráhrif á erfðæfni í skömmtum allt að 50 og 60 mg/kg/dag (inndæling í kviðarhol) hjá karlkyns og kvenkyns músum, talið upp í sömu röð. Hins vegar eru þessi skammtagildi lægri en klínískt viðeigandi skammtur.

Hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif lonafarníðs hafa ekki verið rannsökuð.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Innihald hylkis

Póvídón  
Póloxamer  
Kroskarmellósanatríum  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Magnesíumsterat

#### Hylkisskel

Gelatín (E 171)  
Títantvíoxíð  
Gult járnnoxíð (E 172)  
Rautt járnnoxíð (E 172) (aðeins 75 mg hylki)  
Sólblómalesítín (E 322)

#### Svart blek

Skellakk  
Svart járnnoxíð (E 172)  
Própýlenglýkól  
Ammoníaklausn  
Kalíumhýdroxíð

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymslupól**

3 ár

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í upprunalegum umbúðum. Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

HDPE glas, sem inniheldur þurrkefni í stauk og hylki, með innsigli og pólýprópýlenloki. Pakkningastærð 30 hörðum hylkjum.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### Sjúklingar sem geta ekki gleypst hylkin heil

Ef ekki er hægt að gleypa hylkin heil, má opna hylkin og blanda innihaldi þeirra saman við appelsínusafa.

Skref 1: Notaðu hreinan lyfjabíkar, mældu annað hvort 5 ml eða 10 ml af appelsínusafa. Þú getur valið að nota 5 ml eða 10 ml af appelsínusafa.

Skref 2: Helltu appelsínusafanum sem mældur var í **skrefi 1** í hreinan bíkar.

Skref 3: Haltu hylki fyrir ofan bíkarinn sem inniheldur appelsínusafann. Haltu hylkinu á milli þumal fingurs og vísifingurs beggja vegna. Snúðu hylkinu varlega og dragðu það í sundur.

Skref 4: Tæmdu innihald hylkisins beint í bíkarinn sem inniheldur appelsínusafann.

Skref 5: Notaðu hreina skeið og blandaðu innihaldi hylkisins og appelsínusafanum vel saman. Ef aðeins á að nota 1 hylki skaltu fara beint í **skref 7**. Ef nota á 2 hylki skaltu fara í **skref 6**.

Skref 6: Ef nota á 2 hylki skaltu endurtaka **skref 1 til 5** fyrir seinna hylkið. Eftir að þessu er lokið skaltu fara í **skref 7, 8 og 9**.

Skref 7: Taktu alla blönduna með mat innan u.þ.b. 10 mínútna frá blöndun. Hvern skammt þarf að blanda og drekka innan 10 mínútna. Aðeins má útbúa blönduna rétt áður en hún er drukkin.

Skref 8: Skolaðu lyfjabíkarinn sem notaður var til að mæla appelsínusafann og fylltu hann með 5 ml af vatni fyrir hvert hylki sem blandað var með appelsínusafa.

Skref 9: Helltu vatninu sem mælt var í **skrefi 8** í bíkarinn sem notaður var til að blanda Zokinvy og appelsínusafa. Þyrlaðu vatninu varlega í bikarnum. Drekkstu vatnið.

Sjúklingar sem hafa líkamsyfirborð á bilinu 0,30 m<sup>2</sup> til 0,38 m<sup>2</sup>, sjúklingar sem taka Zokinvy og veikan CYP3A hemil og fá viðvarandi eiturveirkanir eða sjúklingar með genafjölbreytni sem veldur truflun á starfsemi CYP3A4 sem þurfa minnkaðan dagskammt sem er 50 mg eða minni

Sjúklingar með líkamsyfirborð á bilinu 0,30 m<sup>2</sup> til 0,38 m<sup>2</sup> þurfa dagskammtinn 75 mg (37,5 mg tvisvar á dag). Sumir sjúklingar sem taka Zokinvy samhliða veikum CYP3A hemli og fá viðvarandi aukaverkanir eða sjúklingar með genafjölbreytni sem veldur truflun á starfsemi CYP3A4 gætu þurft 50 mg dagskammt (25 mg tvisvar á dag). Í slíkum tilvikum þarf að blanda Zokinvy 75 mg eða 50 mg hylki saman við 10 ml af appelsínusafa til að ná fram viðeigandi skammti. Aðeins á að neyta helmingsins af 10 ml blöndunni, sem gefur annaðhvort 25 mg eða 37,5 mg skammt.

Skref 1: Notaðu hreinan lyfjabíkar og fylltu hann með 10 ml af appelsínusafa.

Skref 2: Helltu appelsínusafanum sem mældur var í **skrefi 1** í hreinan bíkar til blöndunar.

Skref 3: Haltu annaðhvort Zokinvy 75 mg eða 50 mg hylki fyrir ofan bíkarinn sem inniheldur appelsínusafann, allt eftir leiðbeiningum læknisins. Haltu hylkinu á milli þumal fingurs og vísifingurs beggja vegna. Snúðu hylkinu varlega og dragðu það í sundur.

Skref 4: Tæmdu innihald hylkisins beint í bíkarinn sem inniheldur appelsínusafann.

Skref 5: Notaðu hreina skeið og blandaðu innihaldi hylkisins og appelsínusafanum vel saman.

Skref 6: Helltu 5 ml af appelsínusafablöndunni úr blöndunarbikarnum í hreinan lyfjabikar.

Skref 7: Drekkstu 5 ml blönduna með mat og innan u.þ.b. 10 mínútna frá blöndun. Hvern skammt þarf að blanda og drekka innan 10 mínútna. Aðeins má útbúa blönduna rétt áður en hún er drukkin.

Skref 8: Fylltu lyfjabikarinn sem notaður var til að drekka blönduna úr með 5 ml af vatni.

Skref 9: Þyrlaðu vatninu varlega í lyfjabikarnum. Drekkstu vatnið.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

Zokinvy 50 mg hörð hylki

EU/1/22/1660/001

Zokinvy 75 mg hörð hylki

EU/1/22/1660/002

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. júlí 2022

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNDANTEKNINGARTILVIK**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

ABF Pharmaceutical Services GmbH  
Brunner Straße 63/18-19  
A-1230 Vienna  
Austurríki

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

## **E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

| Lýsing                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Tímamörk                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): til þess að lýsa frekar öryggi, verkun og heilsutengdum lífsgæðum Zokinvy hjá sjúklingum með ótímabær ellimörk hjá börnum (Hutchinson-Gilford progeria syndrome) og ótímabærum ellimörkum af völdum lamínkvilla með ófullnægjandi vinnslu (processing-deficient progeroid laminopathies), skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður úr framsýnni ferilrannsókn án íhlutunar, byggðri á skrá. | Árlegar rannsóknarskýrslur verða lagðar fram með árlegu endurmati |

### **VIÐAUKI III**

#### **ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## A. ÁLETRANIR

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**ASKJA (ZOKINVY 50 mg)**

### 1. HEITI LYFS

Zokinvy 50 mg hörð hylki  
lonafarníb

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 50 mg af lonafarníbi.

### 3. HJÁLPAREFNI

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 hörð hylki

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið ekki þurrkefnið.

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum. Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/22/1660/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Zokinvy 50 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**MERKIMIÐI Á GLASI (ZOKINVY 50 mg)**

**1. HEITI LYFS**

Zokinvy 50 mg hörð hylki  
lonafarníb

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hylki inniheldur 50 mg af lonafarníbi.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Gleypið ekki þurrkefnið.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum. Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/22/1660/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****ASKJA (ZOKINVY 75 mg)****1. HEITI LYFS**

Zokinvy 75 mg hörð hylki  
lonafarníb

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hylki inniheldur 75 mg af lonafarníbi.

**3. HJÁLPAREFNI****4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Gleypið ekki þurrkefnið.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum. Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/22/1660/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Zokinvy 75 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM****MERKIMIÐI Á GLASI (75 mg)****1. HEITI LYFS**

Zokinvy 75 mg hörð hylki  
lonafarníb

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hylki inniheldur 75 mg af lonafarníbi.

**3. HJÁLPAREFNI****4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Gleypið ekki þurrkefnið.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum. Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/22/1660/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**Zokinvy 50 mg hörð hylki**  
**Zokinvy 75 mg hörð hylki**  
lonafarníb

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Zokinvy og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zokinvy
3. Hvernig nota á Zokinvy
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zokinvy
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### 1. Upplýsingar um Zokinvy og við hverju það er notað

#### Upplýsingar um Zokinvy

Zokinvy inniheldur virka efnið lonafarníb.

#### Við hverju Zokinvy er notað

Þetta lyf er notað til meðferðar hjá sjúklingum 12 mánaða og eldri með eftirfarandi sjúkdóma sem eru mjög sjaldgæfir:

- ótímabær ellimörk hjá börnum (Hutchinson-Gilford progeria syndrome)
- ótímabær ellimörk af völdum lamínkvilla með ófullnægjandi vinnslu (processing-deficient progeroid laminopathies)

Þessir sjúkdómar stafa af breytingum á genum sem nauðsynleg eru til að búa til tiltekin prótein. Venjulegar útgáfur af þessum próteinum hjálpa til við að halda frumum sterkum og stöðugum. Hins vegar valda breyttu genin uppsöfnun á skaðlegum útgáfum af próteinunum sem kallast prógerín eða prógerínlik prótein. Þessi skaðlegu prótein leiða til frumuskemmda sem líkjast áhrifum öldrunar.

#### Hvernig Zokinvy virkar

Zokinvy virkar með því að hjálpa til við að draga úr uppsöfnun skaðlegu próteinanna prógeríns eða prógerínlíkra próteina.

## 2. Áður en byrjað er að nota Zokinvy

### Ekki má nota Zokinvy

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir lónafarníbi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- með lyfjum sem kallast öflugir CYP3A hemlar (þeir geta dregið úr niðurbroti Zokinvy í líkamanum sem leiðir til meiri aukaverkana, sjá Notkun annarra lyfja samhliða Zokinvy hér fyrir neðan).
- með lyfinu mízazolám
- með lyfjunum atorvastatíni, lovastatíni, símvastatíni
- ef um er að ræða verulega skerta lifrarstarfsemi.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Zokinvy er notað.

Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú:

- ert eldri en 10 ára. Árangur af meðferð getur verið mismunandi eftir því á hvaða aldri byrjað er að nota Zokinvy.
- ert með viðvarandi uppköst eða niðurgang og langvarandi lysterleysi eða þyngdartap (sjá kafla 4).
- byrjar að nota lyfið loperamíð við niðurgangi. Vegna milliverkana á milli Zokinvy og loperamíðs er mikilvægt að lækinn gefi ráðleggingar um skömmtun og hafi eftirlit með notkun þinni á þessu lyfi.
- átt að fara í skurðaðgerð. Þú mátt ekki nota mízazolám, lyf sem almennt er notað við skurðaðgerðir, með Zokinvy. Lækinn getur gefið þér leiðbeiningar varðandi þessar aðstæður.
- færð hækkuð gildi lifrarentsímá sem koma fram í blóðprufum. Lækinn þarf að hafa eftirlit með lifrarstarfseminni á meðan þú tekur þetta lyf.
- færð einhver einkenni um nýrnavandamál. Lækinn þarf að hafa eftirlit með nýrnastarfseminni á meðan þú tekur þetta lyf.
- tekur eftir nýjum breytingum á sjóninni. Lækinn þarf að hafa eftirlit með sjóninni og heilbrigði augnanna á meðan þú tekur þetta lyf.
- notar lyf sem er miðlungsöflugur eða öflugur CYP3A virkir. Forðast skal þessar tegundir lyfja (sjá Notkun annarra lyfja samhliða Zokinvy hér fyrir neðan).
- notar lyf sem er miðlungsöflugur CYP3A hemill. Forðast skal þessar tegundir lyfja (sjá Notkun annarra lyfja samhliða Zokinvy hér fyrir neðan).
- ert með þekkta genafjölbreytni sem veldur truflun á starfsemi CYP3A4.
- ert með ótímabær ellimörk sem orsakast af stökkbreytingu í öðru geni en *LMNA* eða *ZMPSTE24* sem veldur ekki uppsöfnun skaðlegra próteina sem kallast prógerín eða prógerínlik prótein. Ekki er búist við að Zokinvy gefi góða raun við meðferð á eftirfarandi heilkennum ótímabærra ellimarka. Dæmi um heilkenni ótímabærra ellimarka sem ekki er búist við að hafi ávinning af meðferð með Zokinvy eru m.a. ótímabær ellimörk hjá fullorðnum (Werner syndrome), Blooms heilkenni, Rothmund–Thomson heilkenni, Cockayne heilkenni, litbrigðahúðþurrkur (xeroderma pigmentosum), TTD-sjúkdómur (trichothiodystrophy) og hreyfiglöp með háræðavíkkun (ataxia-telangiectasia)..

### Börn

Lyfið er ekki ætlað börnum yngri en 12 mánaða vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

### Notkun annarra lyfja samhliða Zokinvy

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða kynnu að verða notuð.

Sum lyf geta haft milliverkanir við Zokinvy þegar þau eru notuð saman. Eftirfarandi lyf má ekki nota samhliða Zokinvy:

- lyf sem eru öflugir CYP3A hemlar (þau geta dregið úr niðurbroti Zokinvy í líkamanum og leitt til meiri aukaverkana, spurðu lyfjafræðinginn eða lækinn hvort önnur lyf sem þú notar séu af þessu tagi)

- lyf sem eru veikir eða miðlungsöflugir CYP3A hemlar (þau geta dregið úr niðurbroti Zokinvy í líkamanum og leitt til meiri aukaverkana, þú skalt spyrja lyfjafræðinginn eða lækinn hvort önnur lyf sem þú notar séu af þessu tagi). Læknirinn gæti minnkað skammtinn af Zokinvy tímabundið á meðan þú notar veikan eða miðlungsöflugan CYP3A hemil
- mídazólám (notað til að meðhöndla flog og við skurðaðgerðir, láttu lækinn vita að þú notir Zokinvy ef þú átt að fara í aðgerð)
- atorvastatín, lovastatín eða símvastatín (notað til að lækka kólesteról í blóði)
- lyf sem eru öflugir, miðlungsöflugir eða veikir CYP3A virkjar (þau geta aukið niðurbrot Zokinvy í líkamanum og dregið úr virkni lyfsins, spurðu lyfjafræðinginn eða lækinn hvort önnur lyf sem þú notar séu af þessu tagi)
- loperamíð (notað við niðurgangi). Skammtur loperamíðs á ekki að fara yfir 1 mg á dag. Loperamíð er ekki ætlað börnum yngri en 2 ára.
- metformín (notað til meðferðar á sykursýki af tegund 2)
- lyf sem eru CYP2C19 hvarfefni (spurðu lyfjafræðinginn eða lækinn hvort önnur lyf sem þú notar séu af þessu tagi). Ef þú þarft að nota CYP2C19 hvarfefni, gæti læknirinn þurft að aðlagja skammtinn af CYP2C19 hvarfefninu og hafa nánara eftirlit með aukaverkunum.
- jóhannesarjurt eða vörur sem innihalda jóhannesarjurt (jurtalyf notað til meðferðar á vægu þunglyndi)
- lyf sem eru P-glýkóprótein hvarfefni (spurðu lyfjafræðinginn eða lækinn hvort önnur lyf sem þú notar séu af þessu tagi). Ef þú þarft að nota P-glýkóprótein hvarfefni, gæti læknirinn þurft að aðlagja skammtinn af P-glýkóprótein hvarfefninu og hafa nánara eftirlit með aukaverkunum.
- lyf sem eru OCT1 hvarfefni (spurðu lyfjafræðinginn eða lækinn hvort önnur lyf sem þú notar séu af þessu tagi)
- getnaðarvarnarlyf til inntöku

### **Notkun Zokinvy með mat eða drykk**

Ekki má nota Zokinvy með mat eða drykk sem inniheldur greipaldin, trönuber, granatepli eða Sevilla (beiskar) appelsínur (eins og appelsínumarmelaði). Matur eða drykkir sem innihalda þessa ávexti geta aukið á aukaverkanir Zokinvy.

### **Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Zokinvy hefur ekki verið prófað hjá þunguðum konum.

Zokinvy er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Konur á barneignaraldri þurfa að nota örugga getnaðarvörn á meðan þær nota Zokinvy og í að minnsta kosti 1 viku eftir síðasta skammtinn. Karlar sem eiga maka sem eru konur á barneignaraldri þurfa að nota örugga getnaðarvörn á meðan þeir nota Zokinvy og í að minnsta kosti 3 mánuði eftir síðasta skammtinn. Bæta þarf við hindrunargetnaðarvörn ef altækir sterar eru notaðir til getnaðarvarnar.

Ekki er þekkt hvort Zokinvy berst í brjóstamjólki og það gæti haft áhrif á barn sem er á brjósti. Ef þú vilt hafa barn á brjósti skaltu fyrst ræða við lækinn um ávinning meðferðar og hugsanlega hættu af brjóstgjöf eða stöðvun meðferðar með Zokinvy.

Ekki er enn vitað hvort þetta lyf hefur áhrif á frjósemi hjá körlum eða konum.

### **Akstur og notkun verkfæra og véla**

Zokinvy hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Preyta getur komið fram eftir gjöf Zokinvy.

### **Zokinvy inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### 3. Hvernig nota á Zokinvy

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

- Zokinvy er tekið sem 1 eða 2 hylki tvisvar á dag, með u.þ.b. 12 klst. millibili (að morgni og að kvöldi) með mat. Skammturinn af Zokinvy er byggður á hæð þinni og þyngd.
- Lækurinn reiknar út réttan upphafsskammt af Zokinvy fyrir þig. Þetta getur þýtt að þú þurfir að taka hylki með mismunandi styrkleika til að ná fram réttu magni. Eftir 4 mánaða meðferð með Zokinvy gæti lækurinn aukið skammtinn.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu mörg hylki þú þarft að taka í hverjum skammti og styrk hvers hylkis sem þú þarft að taka. Biddu læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn um að skrifa það niður (þar á meðal litinn á hylkinu(hylkjunum) sem þú þarft að taka í hverjum skammti).
- Taktu hylkin með mat og skolaðu þeim niður með nægu vatni til að hjálpa þér við að kyngja þeim. Að taka Zokinvy með mat getur hjálpað til við að draga úr aukaverkunum.

#### Ef þú getur ekki gleypst Zokinvy hylki í heilu lagi

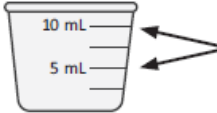
- Ef þú getur ekki gleypst Zokinvy hylki í heilu lagi skaltu fylgja eftirfarandi leiðbeiningum til að blanda innihaldi hylkisins við appelsínusafa.

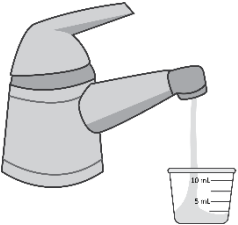
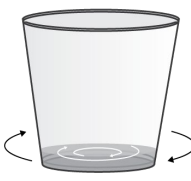
#### Það sem þú þarft til að blanda Zokinvy saman við appelsínusafa

- Blandaðu nýjan skammt af Zokinvy fyrir hverja notkun.
- Leggðu til hliðar réttan fjölda af Zokinvy hylkjum fyrir skammtinn þinn. Settu hylkið eða hylkin á hreinan, sléttan flöt.
- Notaðu aðeins appelsínusafa. Ekki nota aðra drykki til að blanda Zokinvy.
- Hreinn lyfjabíkar með 5 ml og 10 ml mæligildum.
- Hreinn bikar fyrir hvert Zokinvy hylki sem á að blanda.
- Hrein skeið til að hræra í blöndunni.



#### Hvernig blanda á Zokinvy við appelsínusafa

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Skref 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Notaðu hreinan lyfjabikar, mældu annað hvort 5 ml eða 10 ml af appelsínusafa.</li> <li>• Þú getur valið að nota 5 ml eða 10 ml af appelsínusafa.</li> </ul>                                                                                                                                            |  <p>Fylltu með annað hvort 5 ml eða 10 ml</p> |
| <p><b>Skref 2:</b></p> <p>Helltu appelsínusafanum sem mældur var í <b>skrefi 1</b> í hreinan bikar.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                |                                               |
| <p><b>Skref 3:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Haltu Zokinvy hylki fyrir ofan bikarinn sem inniheldur appelsínusafann.</li> <li>• Haltu hylkinu á milli þumalfingurs og vísifingurs beggja vegna.</li> <li>• Snúðu hylkinu varlega og dragðu það í sundur.</li> </ul>                                                                                 |                                                |
| <p><b>Skref 4:</b></p> <p>Tæmdu allt innihald hylkisins í bikarinn sem inniheldur appelsínusafann.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                               |
| <p><b>Skref 5:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Notaðu hreina skeið og blandaðu innihaldi hylkisins og appelsínusafanum vel saman.</li> <li>• Ef aðeins á að nota 1 hylki skaltu fara beint í <b>skref 7</b>.</li> <li>• Ef nota á 2 hylki skaltu fara í <b>skref 6</b>.</li> </ul>                                                                    |                                              |
| <p><b>Skref 6:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ef nota á 2 hylki skaltu endurtaka <b>skref 1 til 5</b> fyrir seinna hylkið.</li> <li>• Þegar seinna hylkinu hefur verið blandað, má annað hvort sameina skammtana 2 í einum bikar eða nota áfram 2 skammtabikara.</li> <li>• Eftir að þessu er lokið skaltu fara í <b>skref 7, 8 og 9</b>.</li> </ul> |                                                                                                                                  |

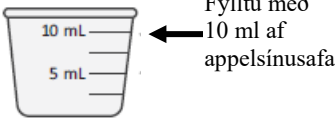
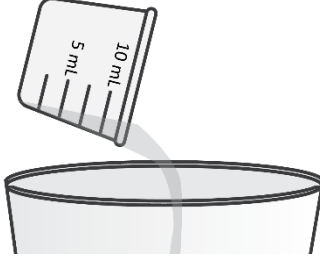
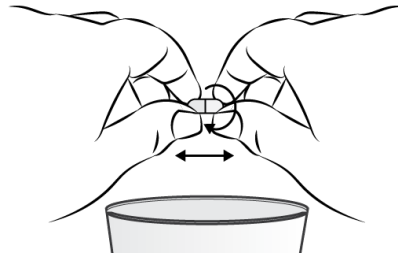
|                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Skref 7:</b></p> <p>Taktu alla Zokinvy blönduna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• með mat.</li> <li>• innan u.þ.b. 10 mínútna frá blöndun.</li> </ul> <p>Hvern skammt þarf að blanda og drekka innan 10 mínútna. Aðeins má útbúa blönduna rétt áður en hún er drukkin.</p> | <p><b>TAKA INNAN</b></p>  |
| <p><b>Skref 8:</b></p> <p>Skolaðu lyfjabíkarinn sem notaður var til að mæla appelsínusafann og fylltu hann með 5 ml af vatni fyrir hvert hylki sem blandað var með appelsínusafa.</p>                                                                                                        |                            |
| <p><b>Skref 9:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Helltu vatninu sem mælt var í skrefi 8 í bikarinn sem notaður var til að blanda Zokinvy og appelsínusafa (a).</li> <li>• Þyrllaðu vatninu varlega í bikarnum (b). Drekkstu vatnið.</li> </ul>                                | <p>(a)</p>               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>(b)</p>              |

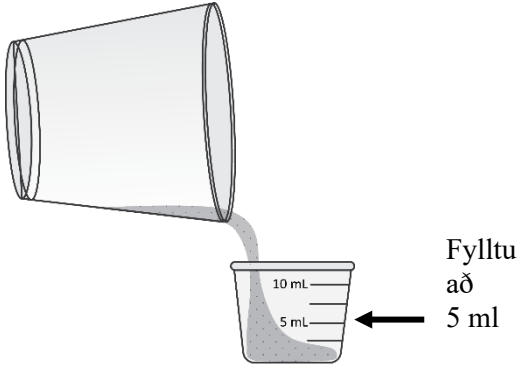
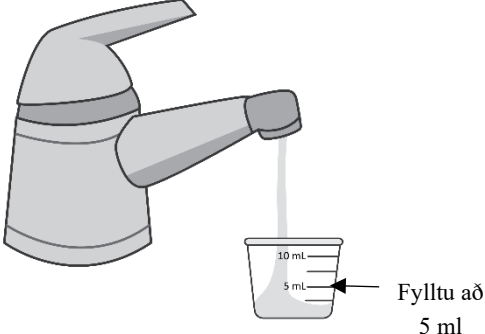
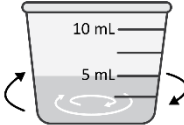
Sjúklingar sem hefja notkun Zokinvy og hafa líkamsyfirborð á bilinu 0,30 m<sup>2</sup> til 0,38 m<sup>2</sup>, sjúklingar sem nota veikan CYP3A hemil samhliða Zokinvy og fá viðvarandi aukaverkanir og sjúklingar með þekkta genafjölbreytni sem veldur truflun á starfsemi CYP3A4 sem þurfa minnkaðan dagskammt sem er 50 mg eða minni

Áður en þú byrjar að blanda Zokinvy við appelsínusafa skaltu lesa Það sem þú þarft til að blanda Zokinvy saman við appelsínusafa.

Fyrir sjúklinga með líkamsyfirborð á bilinu 0,30 m<sup>2</sup> til 0,38 m<sup>2</sup> er daglegur upphafsskammtur af Zokinvy 75 mg (37,5 mg tvisvar á dag með mat). Hver skammtur er blandaður með nýju 75 mg hylki sem blandað er saman við 10 ml af appelsínusafa. Drekkja á helminginn af 10 ml blöndunni.

Læknirinn gæti minnkað dagskammtinn af Zokinvy um 50% hjá sjúklingum sem nota Zokinvy og veikan CYP3A hemil og fá viðvarandi aukaverkanir eða eru með genafjölbreytni sem veldur truflun á starfsemi CYP3A4. Blandið nýjan skammt í hvert skipti. Ef minnkaði dagskammturinn er 50 mg (25 mg tvisvar á dag) á að blanda innihaldi 50 mg hylkis saman við 10 ml af appelsínusafa. Drekkja á helminginn af 10 ml blöndunni. Venjulega mun læknirinn hækka skammtinn í fyrri stærð 14 dögum eftir að meðferð með veika CYP3A hemlinum lauk eða þegar aukaverkanirnar hafa gengið til baka. Læknirinn mun veita þér sértækar leiðbeiningar.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Skref 1:</b></p> <p>Notaðu hreinan lyfjabikar og fylltu hann með 10 ml af appelsínusafa.</p>                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
| <p><b>Skref 2:</b></p> <p>Helltu appelsínusafanum sem mældur var í <b>skrefi 1</b> í hreinan bikar til blöndunar.</p>                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| <p><b>Skref 3:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Haltu annaðhvort Zokinvy 75 mg eða 50 mg hylki fyrir ofan bikarinn sem inniheldur appelsínusafann, allt eftir leiðbeiningum læknisins.</li> <li>• Haltu hylkinu á milli þumalfingurs og vísifingurs beggja vegna.</li> <li>• Snúðu hylkinu varlega og dragðu það í sundur.</li> </ul> |    |
| <p><b>Skref 4:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tæmdu allt innihald hylkisins í bikarinn sem inniheldur appelsínusafann.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                   |   |
| <p><b>Skref 5:</b></p> <p>Notaðu hreina skeið og blandaðu innihaldi hylkisins og appelsínusafanum vel saman.</p>                                                                                                                                                                                                                                      |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Skref 6:</b></p> <p>Helltu 5 ml af appelsínusafa/Zokinvy-blöndunni úr blöndunarbikarnum í hreinan lyfjabikar.</p>                                                                                                                                                                                                             |                            |
| <p><b>Skref 7:</b></p> <p>Drekktu 5 ml blönduna með Zokinvy og appelsínusafa úr lyfjabikarnum:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• með mat</li> <li>• innan u.þ.b. 10 mínútna frá blöndun.</li> </ul> <p>Hvern skammt þarf að blanda og drekka innan 10 mínútna. Aðeins má útbúa blönduna rétt áður en hún er drukkin.</p> | <p><b>TAKA INNAN</b></p>  |
| <p><b>Skref 8:</b></p> <p>Fylltu lyfjabikarinn sem notaður var til að drekka Zovinky/appelsínusafablönduna úr með 5 ml af vatni.</p>                                                                                                                                                                                                |                           |
| <p><b>Skref 9:</b></p> <p>Þyrlaðu vatninu varlega í lyfjabikarnum. Drekktu vatnið.</p>                                                                                                                                                                                                                                              |                         |

### **Drekktu mikið af vatni á meðan þú notar Zokinvy**

Mikilvægt er að drekka mikið af vatni og öðrum vökva á meðan þú notar Zokinvy. Það getur hjálpað til við að draga úr vandamálum sem tengjast niðurgangi eða uppköstum.

Spurðu lækinn hversu mikið af vatni eða öðrum vökva þú ættir að drekka á hverjum degi.

Læknirinn mun ræða við þig hvaða vökva þú getur drukkið til að tryggja að þú fáið rétt magn af vökva á hverjum degi.

Ekki borða mat eða drekka safa sem inniheldur greipaldin, trönuber, granatepli eða Sevilla appelsínur (þekktar sem súrar eða beiskar appelsínur).

#### **Ef tekinn er stærri skammtur af Zokinvy en mælt er fyrir um**

Ef þú tekur fleiri hylki en mælt er fyrir um, skaltu hætta að taka lyfið og hafa samband við lækinn.

#### **Ef gleymist að taka Zokinvy**

Ef þú gleymir að taka skammt og 8 klst. eða meira eru fram að næsta áætlaða skammti, skaltu taka skammtinn sem gleymdist eins fljótt og auðið er með mat. Ef minna en 8 klst. eru fram að næsta áætlaða skammti, skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og halda áfram að taka Zokinvy samkvæmt áætlun.

#### **Ef hætt er að nota Zokinvy**

Ekki hætta að taka Zokinvy án þess að ræða við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

#### **Alvarlegar aukaverkanir. Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú:**

- ert með viðvarandi ógleði, uppköst eða niðurgang sem valda lystarleysi, þyngdartapi eða vessaþurrð (vöskvaskorti). Uppköst eða niðurgangur eru mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) sem geta valdið skorti á blóðsöltum sem krefst stuðningsmeðferðar. Læknirinn gæti fylgst með þyngd þinni, matarlyst og hversu mikið þú borðar og drekkur til að hjálpa til við að greina einhvern af þessum hugsanlegu blóðsaltakvillum.

Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir einhverjum af alvarlegu aukaverkunum sem taldar eru upp hér fyrir ofan.

#### **Mjög algengar (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum)**

- hækkuð lifrarendím sem koma fram í blóðprufum og benda til aukins álags á lifrina
- magaverkur
- þreyta
- hægðatregða
- skútasýkingar (sýking í ennisholum/kinnholum) eða aðrar sýkingar í efri hluta öndunarvegna
- lækkaður blóðrauði sem kemur fram í blóðprufum
- lækkað bikarbónat sem kemur fram í blóðprufum

#### **Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)**

- verkir og óþægindi í líkamanum, þar á meðal bakverkir og verkir í útlimum
- hiti
- lækkuð gildi natríums, kalíums, albúmíns, kreatíníns sem koma fram í blóðprufum
- hækkuð gildi magnesíums sem koma fram í blóðprufum
- hósti
- vindgangur
- útbrot
- kláði í húð
- blóðþurrð í heila (heillaslag)
- höfuðverkur
- nefrennsli

- nefstífla
- blóðnasir
- hálssærindi
- þunglyndi
- graftarbólur í munni (munnsár)
- sársaukafull bólga sem líkist kýli nálægt endaparmsopi (endaparmsgrenndarkýli)
- lungnabólga
- inflúensa
- fækkun blóðkorna (eins og hvíttra blóðkorna) sem kemur fram í blóðprufum
- náladofi í höndum og fótum
- sundl
- erting, bólga eða sár í ristli (ristilbólga)
- Meltingartregða (getur falið í sér uppbembu, óþægindi, seddutilfinningu eða vindgang)
- bólga í slímhúð magans (magabólga)
- blæðing í ristli, endaparmi eða endaparmsopi
- þurr húð
- dökkun húðar (oflitun)
- brjóstverkur
- kuldaþrollur
- tannbrot

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Zokinvy

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum. Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Zokinvy inniheldur

- Virka innihaldsefnið er lonafarníb  
Zokinvy 50 mg hörð hylki: hvert hylki inniheldur 50 mg af lonafarníbi.  
Zokinvy 75 mg hörð hylki: hvert hylki inniheldur 75 mg af lonafarníbi.
- Önnur innihaldsefni eru:  
Innihald hylkis: kroskarmellósanatríum (sjá kafla 2 „Zokinvy inniheldur natríum“), magnesíumsterat, póloxamer, póvídon og vatnsfrí kísilkvoða  
Hylkisskel:  
Zokinvy 50 mg hörð hylki: gelatín, títantvíoxíð, gult járnnoxíð og sólblómalesítín

Zokinvy 75 mg hörð hylki: gelatín, títantvíoxíð, gult járnnoxíð, rautt járnnoxíð og sólblómalesítín  
Prentblek: skellakk, svart járnnoxíð

### **Lýsing á útliti Zokinvy og pakkningastærðir**

Zokinvy 50 mg hörð hylki eru ógegnisæ gul hörð hylki, merkt með „LNF“ og „50“ með svörtu bleki.

Zokinvy 75 mg hörð hylki eru ógegnisæ ljósappelsínugul hörð hylki, merkt með „LNF“ og „75“ með svörtu bleki.

Glasapakkningin inniheldur 30 hörð hylki og þurrkefni. Þurrkefnið er í stauk sem er ofan í glasinu með hylkjunum.

### **Markaðsleyfishafi**

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

### **Framleiðandi**

ABF Pharmaceutical Services GmbH  
Brunner Straße 63/18-19  
A-1230 Vienna  
Austurríki

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

### **Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MÁNUÐUR ÁR**

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“.

Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

### **Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.