

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zokinvy 50 mg capsule rigide

Zokinvy 75 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Zokinvy 50 mg capsule rigide

Ogni capsula contiene 50 mg di lonafarnib.

Zokinvy 75 mg capsule rigide

Ogni capsula contiene 75 mg di lonafarnib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula)

Zokinvy 50 mg capsule rigide

Capsula rigida di misura 4 (5 mm x 14 mm), di colore giallo opaco con le diciture "LNF" e "50" stampate in nero.

Zokinvy 75 mg capsule rigide

Capsula rigida di misura 3 (6 mm x 16 mm), di colore arancione chiaro opaco con le diciture "LNF" e "75" stampate in nero.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zokinvy è indicato per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 12 mesi con diagnosi geneticamente confermata di sindrome progeroide di Hutchinson-Gilford o laminopatia progeroide carente di elaborazione associata a una mutazione eterozigote di *LMNA* con accumulo di proteine progerin-simile o a una mutazione omozigote o eterozigote composta di *ZMPSTE24*.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere avviata da un medico esperto nel trattamento di pazienti con sindromi progeroidi confermate o pazienti con rare sindromi metaboliche di origine genetica.

Posologia

Dose iniziale

Per tutte le indicazioni, la dose iniziale raccomandata è di 115 mg/m² due volte al giorno. Per calcolare la superficie corporea e stabilire il dosaggio, deve essere utilizzata la formula di Du Bois, impiegata nelle sperimentazioni cliniche. Tutte le dosi giornaliere totali devono essere arrotondate all'incremento di 25 mg più prossimo e suddivise in due dosi uguali o quasi uguali (vedere tabella 1). Le dosi devono essere assunte a circa 12 ore di distanza l'una dall'altra (mattina e sera).

Tabella 1: dose iniziale raccomandata e schema di somministrazione per una dose di 115 mg/m² in base alla superficie corporea

Superficie corporea (m ²)	Dose giornaliera totale arrotondata all'incremento di 25 mg più prossimo	Dose mattutina numero di capsule		Dose serale numero di capsule	
		lonafarnib 50 mg	lonafarnib 75 mg	lonafarnib 50 mg	lonafarnib 75 mg
0,30 – 0,38	75		1*		1*
0,39 – 0,48	100	1		1	
0,49 – 0,59	125		1	1	
0,6 – 0,7	150		1		1
0,71 – 0,81	175	2			1
0,82 – 0,92	200	2		2	
0,93 – 1	225	1	1	2	

* Nei pazienti con una superficie corporea compresa tra 0,30 m² e 0,38 m², il contenuto di una capsula da 75 mg deve essere miscelato con 10 mL di cibo morbido (vedere Modo di somministrazione). Questa dose sarà preparata e assunta due volte al giorno (vedere paragrafo 6.6).

Dose di mantenimento

Dopo 4 mesi di trattamento con la dose iniziale di 115 mg/m² due volte al giorno, la dose deve essere aumentata alla dose di mantenimento di 150 mg/m² due volte al giorno (mattina e sera). Tutte le dosi giornaliere totali devono essere arrotondate all'incremento di 25 mg più prossimo e suddivise in due dosi uguali o quasi uguali (vedere tabella 2).

Tabella 2: dose di mantenimento raccomandata e schema di somministrazione per una dose di 150 mg/m² in base alla superficie corporea

Superficie corporea (m ²)	Dose giornaliera totale arrotondata all'incremento di 25 mg più prossimo	Dose mattutina numero di capsule		Dose serale numero di capsule	
		lonafarnib 50 mg	lonafarnib 75 mg	lonafarnib 50 mg	lonafarnib 75 mg
0,30 – 0,37	100	1		1	
0,38 – 0,45	125		1	1	
0,46 – 0,54	150		1		1
0,55 – 0,62	175	2			1
0,63 – 0,7	200	2		2	
0,71 – 0,79	225	1	1	2	
0,8 – 0,87	250	1	1	1	1
0,88 – 0,95	275		2	1	1
0,96 – 1	300		2		2

Dose dimenticata

Se si dimentica una dose, questa deve essere assunta prima possibile, fino a 8 ore prima della dose successiva prevista, con il cibo. Se mancano meno di 8 ore alla dose successiva prevista, la dose

dimenticata non deve essere assunta e il regime posologico deve essere ripreso alla dose successiva programmata.

Pazienti che assumono la dose iniziale di 115 mg/m² con una superficie corporea compresa tra 0,30 m² e 0,38 m²

I pazienti devono ricevere una dose giornaliera di 75 mg (37,5 mg due volte al giorno). Il contenuto di una capsula da 75 mg di lonafarnib deve essere miscelato con 10 mL di cibo morbido (vedere Modo di somministrazione). Questa dose sarà preparata e assunta due volte al giorno (vedere paragrafo 6.6).

Modifica della dose in pazienti con vomito e/o diarrea persistenti e conseguente disidratazione o perdita di peso

Per i pazienti che hanno aumentato la dose a 150 mg/m² due volte al giorno e manifestano episodi ripetuti di vomito e/o diarrea con conseguente disidratazione o perdita di peso (vedere paragrafo 4.4), la dose può essere ridotta alla dose iniziale di 115 mg/m² due volte al giorno. Tutte le dosi giornaliere totali devono essere arrotondate all'incremento di 25 mg più prossimo e suddivise in due dosi uguali o quasi uguali (vedere tabella 1).

Prevenzione o trattamento del vomito e/o della diarrea con conseguente disidratazione o perdita di peso

Si può prendere in considerazione la prevenzione o il trattamento del vomito e/o della diarrea con un medicinale antiemetico e/o antidiarroico (vedere paragrafo 4.4).

Modifica della dose in pazienti che già assumono un inibitore moderato del CYP3A (vedere paragrafo 4.5)

Quando lonafarnib viene aggiunto a un regime terapeutico in corso contenente un inibitore moderato del CYP3A, potrebbe essere opportuno somministrare una dose iniziale di lonafarnib più bassa. Se l'inibitore moderato del CYP3A assunto in concomitanza viene sospeso, è possibile aumentare la dose di lonafarnib (dose in base alla superficie corporea).

Modifica della dose in pazienti con polimorfismi disfunzionali noti del CYP3A4

La dose giornaliera di lonafarnib del paziente deve essere ridotta del 50 % e la dose giornaliera ridotta deve essere suddivisa in due dosi uguali. Ogni dose deve essere arrotondata all'incremento di 25 mg più prossimo. Il regime posologico è di 25 mg due volte al giorno, 50 mg due volte al giorno o 75 mg due volte al giorno. Per esempio, i pazienti che assumono una dose giornaliera ridotta di 50 mg (25 mg due volte al giorno) devono miscelare il contenuto di una capsula da 50 mg di lonafarnib con 10 mL di cibo morbido (vedere Modo di somministrazione). Deve essere somministrata la metà della miscela ottenuta (5 mL o 1 cucchiaino), che equivale a una dose di 25 mg di lonafarnib. La miscela rimanente deve essere eliminata e deve essere preparata una nuova dose per ogni somministrazione (vedere paragrafo 6.6). Si raccomanda il monitoraggio del QTc.

Modifica della dose in pazienti che devono ricevere midazolam per via parenterale per una procedura chirurgica

L'uso concomitante di midazolam è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). I pazienti che devono ricevere midazolam per via parenterale per una procedura chirurgica devono sospendere il trattamento con lonafarnib da 14 giorni prima a 2 giorni dopo la somministrazione di midazolam.

Interazioni specifiche con alimenti e bevande

Lonafarnib non deve essere assunto con alimenti o succhi contenenti pompelmo, mirtillo rosso americano, melagrana o arancia amara (ad es. marmellata di arance, vedere paragrafo 4.5).

L'assunzione di lonafarnib con alimenti o bevande contenenti questi frutti o succhi di frutta può aumentare le reazioni avverse associate a lonafarnib.

Modifica della dose in pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc

Gli elettrocardiogrammi (ECG) devono essere eseguiti prima di iniziare la somministrazione di lonafarnib e monitorati durante il trattamento con il medicinale (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti con intervalli QTc $\geq$ 500 ms, il trattamento con lonafarnib deve essere sospeso fino a quando non si

osserva una normalizzazione degli intervalli QTc in seguito a ripetuti monitoraggi dell'ECG. Successivamente, lonafarnib deve essere ripreso allo stesso dosaggio. Se, in seguito a ripetuti monitoraggi dell'ECG, nei pazienti si osservano intervalli QTc ≥ 500 ms, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con lonafarnib.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione epatica

Non sono necessarie modifiche della dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (classe A o B di Child-Pugh, rispettivamente). Lonafarnib è controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa (classe C di Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Pazienti con compromissione renale

Lonafarnib non è stato studiato in pazienti con compromissione renale. Poiché lonafarnib e il metabolita HM21 sono escreti solo in misura limitata attraverso le urine, non sono necessarie modifiche della dose in pazienti con compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La posologia è la stessa negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 12 mesi.

La sicurezza e l'efficacia di lonafarnib nei bambini di età inferiore a 12 mesi non sono state stabilite. Non sono disponibili dati (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Lonafarnib è destinato all'uso orale. La capsula deve essere deglutita intera, senza essere masticata. Ogni dose deve essere assunta con il cibo.

Per i pazienti che non sono in grado di deglutire la capsula intera, devono essere seguite le istruzioni riportate al paragrafo 6.6 sulla miscelazione del contenuto della capsula con succo d'arancia, banana schiacciata, yogurt e semolino.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, a qualsiasi altro membro della classe delle farnesiltransferasi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Uso concomitante di forti inibitori del CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

Uso concomitante di medicinali che sono principalmente metabolizzati dal CYP3A4, quali midazolam, atorvastatina, lovastatina e simvastatina (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

Pazienti con compromissione epatica severa (classe C di Child-Pugh) (vedere paragrafo 5.2).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Età all'inizio del trattamento

Il trattamento con lonafarnib deve essere iniziato non appena viene effettuata la diagnosi. I dati clinici indicano che il beneficio atteso del trattamento con lonafarnib in termini di sopravvivenza in pazienti con sindrome progeroide di Hutchinson-Gilford (HGPS) che hanno iniziato la terapia all'età di 10 anni o più è inferiore rispetto a quelli che l'hanno iniziata a un'età più precoce (vedere paragrafo 5.1).

L'inizio del trattamento con lonafarnib in pazienti di età superiore deve essere valutato in rapporto agli effetti indesiderati (vomito, nausea e diarrea) nei primi mesi di trattamento.

Prolungamento dell'intervallo QTc

Lonafartib ha dimostrato di prolungare la ripolarizzazione ventricolare cardiaca, misurata dall'intervallo QTc sull'ECG di superficie, in modo concentrazione-dipendente in volontari adulti sani. Il prolungamento dell'intervallo QTc aumenta il rischio di torsioni di punta, altre aritmie gravi e morte improvvisa. A esposizioni subterapeutiche, è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QTc fino a 20 ms (vedere paragrafo 5.1).

Sulla base di questi risultati, l'uso di lonafarnib deve essere evitato in pazienti con anamnesi di aritmie cardiache o di condizioni che aumentano il rischio di torsioni di punta o morte improvvisa, quali sindrome del QT lungo, bradicardia sintomatica, ipokaliemia, ipomagnesiemia o insufficienza cardiaca congestizia. Un prolungamento significativo dell'intervallo QT può verificarsi quando lonafarnib viene assunto con forti inibitori del CYP3A4 o altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5). Questo rischio può essere esacerbato in presenza di ipokaliemia o ipomagnesiemia, aumentando ulteriormente il potenziale di aritmie pericolose per la vita.

Gli ECG e gli elettroliti sierici devono essere valutati prima di iniziare lonafarnib e devono essere monitorati durante l'intero trattamento con lonafarnib, correggendo tempestivamente eventuali squilibri elettrolitici.

Reazioni avverse gastrointestinali e disidratazione

Sono state segnalate anomalie elettrolitiche (ipermagnesiemia, ipokaliemia, iponatriemia) (vedere paragrafo 4.8). La severità delle reazioni avverse gastrointestinali, soprattutto durante i primi 4 mesi di trattamento, deve essere attentamente monitorata. Quando si verificano reazioni avverse gastrointestinali, è necessario monitorare periodicamente il peso del paziente, l'apporto calorico e l'assunzione di liquidi. In alcuni casi, la diarrea persistente può causare ipovolemia, che deve essere trattata per infusione o per via orale.

I pazienti con diarrea che vengono trattati con l'antidiarroico loperamide devono essere monitorati per rilevare eventuali reazioni avverse associate a una maggiore esposizione a loperamide (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti che devono ricevere midazolam per via parenterale per una procedura chirurgica

La somministrazione concomitante di lonafarnib e midazolam è controindicata (vedere paragrafi 4.3 e 4.5) a causa di un aumento del rischio di sedazione estrema e depressione respiratoria. Per i pazienti che devono ricevere midazolam come componente dell'anestesia per una procedura chirurgica, il trattamento con lonafarnib deve essere sospeso da 14 giorni prima a 2 giorni dopo la somministrazione parenterale di midazolam.

Anomalie della funzione epatica

È stato segnalato un aumento degli enzimi epatici, come aspartato aminotransferasi o alanina aminotransferasi (vedere paragrafo 4.8). I segni e i sintomi di una ridotta funzione epatica devono essere valutati regolarmente. La funzione epatica deve essere misurata annualmente o all'insorgenza o al peggioramento dei segni o sintomi di disfunzione epatica.

Nefrotossicità

Lonafarnib ha causato nefrotossicità nei ratti, con alterazioni dei valori di chimica clinica e dell'analisi delle urine, a esposizioni plasmatiche approssimativamente pari alla dose umana (vedere paragrafo 5.3). I segni e i sintomi di una ridotta funzione renale devono essere valutati regolarmente. La funzione renale deve essere misurata annualmente o all'insorgenza o peggioramento dei segni o sintomi di disfunzione renale.

Tossicità retinica

Lonafarnib ha causato un declino della visione crepuscolare dipendente dai bastoncelli nelle scimmie a esposizioni plasmatiche simili alla dose umana (vedere paragrafo 5.3). Durante la terapia deve essere eseguito un esame oculistico con cadenza annuale e all'eventuale insorgere di nuovi disturbi visivi.

Uso concomitante di induttori moderati e forti del CYP3A

L'uso concomitante di induttori moderati e forti del CYP3A può ridurre l'efficacia di lonafarnib e deve pertanto essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Uso concomitante di inibitori del CYP3A

L'uso concomitante di lonafarnib e inibitori forti del CYP3A è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Uso concomitante di induttori deboli del CYP3A

L'uso concomitante di induttori deboli del CYP3A può ridurre l'efficacia di lonafarnib e deve essere evitato. Se è inevitabile, non è necessaria alcuna modifica della dose di lonafarnib (vedere paragrafo 4.5).

Soggetti con polimorfismi disfunzionali noti nel CYP3A4

I soggetti con un polimorfismo disfunzionale noto nel CYP3A4 devono iniziare la terapia al 50 % della dose indicata. È necessario il monitoraggio del QTc (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Altre sindromi progeroidi

Non si prevede che lonafarnib risulti efficace nel trattamento di sindromi progeroidi causate da mutazioni in geni diversi da *LMNA* o *ZMPSTE24* e di laminopatie non associate ad accumulo di proteine progerin-simili. Non si prevede che lonafarnib risulti efficace nel trattamento delle seguenti sindromi progeroidi: sindrome di Werner, sindrome di Bloom, sindrome di Rothmund-Thomson, sindrome di Cockayne, xeroderma pigmentoso, tricotiodistrofia e atassia-telangiectasia.

Eccipienti con effetti noti

Zokinvy contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Lonafarnib è metabolizzato dal CYP3A4 e 3A5 ed è inoltre noto per essere un inibitore moderato del CYP3A4. Pertanto, esercita un'auto-inibizione del proprio metabolismo. Dopo dosi multiple di lonafarnib (75 mg due volte al giorno per 6 giorni), si osserva un aumento della C_{max} di circa 4 volte rispetto alla somministrazione di una singola dose di lonafarnib (75 mg). I valori di C_{max} e AUC hanno messo in evidenza un accumulo del principio attivo allo stato stazionario. Lo stesso fenomeno è stato osservato per il principale metabolita di lonafarnib, sebbene con ridotta entità.

Lonafarnib come vittima di interazione (victim)

Forti inibitori del CYP3A

Quando lonafarnib è stato somministrato in concomitanza con ketoconazolo, un forte inibitore del CYP3A, a soggetti adulti sani, ketoconazolo (200 mg per 5 dosi) ha aumentato la C_{max} di lonafarnib (dose singola di 50 mg) di 3,7 volte e l'AUC di 5,3 volte. Ciò può comportare un incremento del rischio di reazioni avverse. Pertanto, l'uso concomitante di lonafarnib e inibitori potenti del CYP3A è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori moderati del CYP3A

Quando fluconazolo (200 mg una volta al giorno per 4 giorni), un inibitore moderato del CYP3A4, viene aggiunto al regime posologico a dosi multiple di lonafarnib (75 mg due volte al giorno per 6 giorni, quindi somministrato in concomitanza con fluconazolo per 4 giorni), le differenze nelle esposizioni a lonafarnib non sono considerate clinicamente rilevanti (nessuna variazione della C_{max} e una riduzione di 1,2 volte dell'AUC). Non si osserva alcuna ulteriore inibizione oltre all'effetto autoinibitorio che segue la somministrazione di lonafarnib a dosi multiple, quando al regime terapeutico viene aggiunto fluconazolo, un inibitore moderato del CYP3A4. Tuttavia, l'aggiunta di lonafarnib a un regime in corso contenente un inibitore moderato del CYP3A richiede cautela e potrebbe essere opportuna una dose iniziale più bassa (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

Inibitori deboli del CYP3A

Non sono stati condotti studi di interazione farmaco-farmaco con un inibitore debole del CYP3A. Non si ritiene necessaria alcuna modifica della dose; tuttavia, se l'uso concomitante di un inibitore debole del CYP3A dovesse indurre una tossicità persistente, la dose di lonafarnib deve essere ridotta del 50 % e si raccomanda il monitoraggio del QTc (vedere paragrafi 4.2 e 6.6).

Forti induttori del CYP3A

La somministrazione concomitante di una singola dose orale da 50 mg di lonafarnib (associata a una singola dose orale da 100 mg di ritonavir) dopo 600 mg di rifampicina una volta al giorno per 8 giorni ha determinato una riduzione della C_{max} di lonafarnib di 12,5 volte e una riduzione dell'AUC di 50 volte, rispetto a rifampicina in monoterapia in soggetti adulti sani. Non sono disponibili dati sull'efficacia che dimostrino che lonafarnib continua a essere efficace se somministrato in concomitanza con un forte induttore del CYP3A. Pertanto, l'uso concomitante di lonafarnib e di un forte induttore del CYP3A deve essere evitato ed è necessario cercare alternative terapeutiche (vedere paragrafo 4.4).

Induttori moderati del CYP3A

Non sono stati condotti studi di interazione con un induttore moderato del CYP3A. Non sono disponibili dati di efficacia che dimostrino che lonafarnib continua a essere efficace se somministrato in concomitanza con un induttore moderato del CYP3A. Pertanto, l'uso concomitante di lonafarnib e di un induttore moderato del CYP3A deve essere evitato ed è necessario cercare alternative terapeutiche (vedere paragrafo 4.4).

Induttori deboli del CYP3A

Non sono stati condotti studi di interazione con un induttore debole del CYP3A. Non sono disponibili dati di efficacia che dimostrino che lonafarnib continua a essere efficace se somministrato in concomitanza con un induttore debole del CYP3A. Pertanto, l'uso concomitante di lonafarnib e di un induttore debole del CYP3A deve essere evitato ed è necessario cercare alternative terapeutiche (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Se la somministrazione concomitante di un induttore debole del CYP3A è inevitabile, deve essere mantenuta la dose attuale di lonafarnib. Se il paziente non è già stato portato alla dose di mantenimento di 150 mg/m² due volte al giorno, la tempistica dell'aumento programmato della dose deve essere mantenuta.

Alimenti e succhi specifici che influiscono sul metabolismo di lonafarnib

Pompelmo, mirtillo rosso americano, melagrana e arancia amara (ad es. marmellata di arance) inibiscono il sistema CYP3A. Il consumo di alimenti o succhi contenenti questi frutti deve essere evitato durante l'assunzione di lonafarnib (vedere paragrafo 4.2).

Lonafarnib come responsabile di interazione (*perpetrator*)

Substrati del CYP3A4

Lonafarnib è un inibitore del CYP3A4. Quando lonafarnib è stato somministrato in concomitanza con il substrato del CYP3A4 midazolam in soggetti adulti sani, la somministrazione di lonafarnib a dosi multiple (100 mg due volte al giorno per 5 giorni consecutivi) ha aumentato la C_{max} di midazolam (dose singola orale di 3 mg) di 2,8 volte e l'AUC di 7,4 volte. Questa interazione aumenta quindi il rischio di sedazione estrema e depressione respiratoria. Pertanto, l'uso concomitante di lonafarnib e midazolam è controindicato (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Non sono stati condotti studi di interazione con gli inibitori della HMG-CoA reduttasi. Gli inibitori della HMG-CoA reduttasi atorvastatina, lovastatina e simvastatina dipendono tutti dal CYP3A per il metabolismo. Lonafarnib è un forte inibitore *in vivo* del CYP3A e, se somministrato in concomitanza con atorvastatina, lovastatina o simvastatina, è atteso un aumento delle concentrazioni plasmatiche di queste statine. Ciò comporta un incremento del rischio di miopatia, inclusa rhabdmiolisi. Pertanto, l'uso concomitante di lonafarnib e atorvastatina, lovastatina e simvastatina è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Loperamide

Quando lonafarnib è stato somministrato in concomitanza con loperamide a soggetti adulti sani, una dose multipla di lonafarnib (100 mg due volte al giorno per 5 giorni consecutivi) ha aumentato la C_{max} e l'AUC di loperamide (dose orale singola da 2 mg) di 3,1 volte e di 4,0 volte, rispettivamente. La dose di loperamide non deve superare 1 mg al giorno (vedere paragrafo 4.4). Nel caso in cui si debba somministrare più di 1 mg di loperamide al giorno, la dose deve essere aumentata lentamente e con cautela, al bisogno, per trattare la diarrea.

Substrati del CYP2C19

Quando lonafarnib è stato somministrato in concomitanza con il substrato del CYP2C19 omeprazolo in soggetti adulti sani, una dose multipla di lonafarnib (75 mg due volte al giorno per 5 giorni consecutivi) ha aumentato la C_{max} e l'AUC di omeprazolo (singola dose orale da 40 mg) del 28 % e del 60 %, rispettivamente. I pazienti che assumono medicinali che sono substrati del CYP2C19 devono essere monitorati durante questo periodo per rilevare potenziali reazioni avverse e, al bisogno, la dose deve essere modificata.

MATE1 e MATE2-K

Sulla base di dati *in vitro*, lonafarnib è un inibitore di MATE1/MATE2-K a concentrazioni sistemiche massime clinicamente rilevanti e potrebbe dare luogo a un'interazione clinicamente rilevante. Attualmente, l'unico substrato clinicamente rilevante identificato di MATE1/MATE2-K è metformina. L'uso concomitante di metformina e lonafarnib deve essere evitato. Se è necessario somministrare metformina, il paziente deve essere sottoposto ad attento monitoraggio medico per verificare eventuali interazioni con lonafarnib.

Substrati della glicoproteina P

Quando lonafarnib è stato somministrato in concomitanza con il substrato della glicoproteina P fexofenadina a soggetti adulti sani, una dose multipla di lonafarnib (100 mg due volte al giorno per 5 giorni consecutivi) ha aumentato la C_{max} e l'AUC di fexofenadina (dose orale singola di 180 mg) del 21 % e del 24 %, rispettivamente. Quando lonafarnib è somministrato in concomitanza con substrati della glicoproteina P (ad es. digossina, dabigatran), nei casi in cui variazioni minime di concentrazione possono comportare tossicità gravi o pericolose per la vita, l'eventuale insorgere di reazioni avverse deve essere monitorato e la dose del substrato della glicoproteina P deve essere ridotta in conformità con le informazioni del prodotto approvate.

Substrati di OCT1

Studi *in vitro* indicano che lonafarnib è un inibitore di OCT1 a concentrazioni sistemiche clinicamente rilevanti. Tuttavia, la rilevanza clinica di questo dato è attualmente sconosciuta.

Medicinali antiaritmici e altre sostanze che potrebbero prolungare l'intervallo QT

Lonafarnib deve essere usato con cautela in pazienti che presentano o che potrebbero sviluppare un prolungamento dell'intervallo QT, inclusi i pazienti che assumono medicinali antitarmici quali amiodarone, disopiramide, procainamide, chinidina e sotalolo o altri medicinali che potrebbero causare un prolungamento dell'intervallo QT, quali cloroquina, alofantrina, claritromicina, aloperidolo, metadone e moxifloxacina (vedere paragrafo 4.4). Questo elenco non è esaustivo e tutti i medicinali antiaritmici devono essere valutati per il potenziale effetto di prolungamento dell'intervallo QT.

Contraccettivi orali

Non sono stati condotti studi di valutazione dell'interazione tra lonafarnib e un contraccettivo orale assunti in concomitanza. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Zokinvy e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.6).

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione per uomini e donne

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Zokinvy e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose. Gli uomini con partner di sesso femminile in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Zokinvy e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose.

Gli effetti di Zokinvy sui contraccettivi ormonali steroidei non sono stati studiati. Se per la contraccezione vengono utilizzati steroidi per via sistemica, è necessario aggiungere un metodo di barriera.

Gravidanza

Non sono disponibili o sono disponibili in numero limitato dati relativi all'uso di lonafarnib in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Lonafarnib non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se lonafarnib sia escreto nel latte materno umano. Studi sugli animali hanno mostrato che lonafarnib è escreto nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3). Un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con lonafarnib tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di lonafarnib sulla fertilità negli esseri umani. Negli studi sugli animali lonafarnib ha determinato alterazioni del tratto riproduttivo maschile e femminile e riassorbimenti (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale effetto di lonafarnib sulla fertilità negli esseri umani è attualmente sconosciuto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lonafarnib altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In seguito alla somministrazione di lonafarnib può verificarsi stanchezza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse che si verificano con maggiore frequenza sono: vomito (86 %), diarrea (78 %), aspartato aminotransferasi aumentata (64 %), alanina aminotransferasi aumentata (50 %), appetito ridotto (41 %), nausea (38 %), dolore addominale (35 %), stanchezza (29 %), peso diminuito (27 %), stipsi (18 %) e infezione delle vie respiratorie superiori (11 %). La maggior parte delle reazioni avverse si è verificata entro le prime 4 settimane dall'inizio del trattamento e, in generale, è diminuita costantemente con l'aumentare della durata del trattamento.

Le reazioni avverse più gravi sono alanina aminotransferasi aumentata (3,6 %), aspartato aminotransferasi aumentata (3,6 %), ischemia cerebrale (3,2 %), piressia (1,6 %) e disidratazione (1,6 %).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse che si sono verificate nel corso delle sperimentazioni cliniche sono presentate nella tabella 3 secondo la classificazione per sistemi e organi e il termine preferito. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Per ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di frequenza, nell'ambito di ogni classificazione per sistemi e organi.

Tabella 3: reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori	Infezione Rinite Gastroenterite Influenza Pustola orale Ascesso perirettale Infezione polmonare Sinusite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Emoglobina diminuita	Conta leucocitaria diminuita
Patologie del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto Peso diminuito	Disidratazione Ipermagnesiemia Ipokaliemia Ipoalbuminemia Iponatriemia
Disturbi psichiatrici		Umore depresso
Patologie del sistema nervoso		Ischemia cerebrale Cefalea Capogiro Parestesia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse Epistassi Dolore laringeo/orofaringeo Congestione nasale
Patologie gastrointestinali	Vomito Diarrea Nausea Dolore addominale ^a Stipsi	Flatulenza Colite Dispepsia Gastrite Emorragia del tratto gastrointestinale inferiore
Patologie epatobiliari	Aspartato aminotransferasi aumentata Alanina aminotransferasi aumentata Bicarbonato ematico diminuito	Creatinina ematica diminuita
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Prurito Cute secca Iperpigmentazione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore muscoloscheletrico Dolore dorsale Dolore agli arti
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Febbre Dolore toracico Brividi
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		Frattura dentale

^a Per dolore addominale si intende dolore addominale e dolore addominale superiore.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni avverse gastrointestinali

Le reazioni avverse gastrointestinali (vomito [85,7 %], diarrea [77,8 %], nausea [38,1 %]) sono state le reazioni avverse segnalate più frequentemente. Tra i pazienti con vomito correlato al trattamento, 29 (53,7 %) hanno manifestato vomito di grado 1 (definito come nessun intervento necessario) e 25 (46,3 %) hanno manifestato vomito di grado 2 (definito come idratazione endovenosa ambulatoriale; intervento medico necessario). Dei pazienti con nausea correlata al trattamento, 23 (95,8 %) hanno manifestato nausea di grado 1 (definita come perdita di appetito senza alterazione delle abitudini alimentari) e 1 (4,2 %) ha manifestato nausea di grado 2 (definita come assunzione orale diminuita senza calo ponderale, disidratazione o malnutrizione significativi). Durante i primi 4 mesi di trattamento nello studio ProLon1, 19 pazienti (67,9%) hanno manifestato vomito e 10 (35,7%) hanno manifestato nausea. Prima del termine della terapia, 4 pazienti (14,3 %) avevano bisogno di agenti antiemetici o antinausea (vedere paragrafo 4.4). In totale, 4 pazienti hanno interrotto il trattamento, principalmente a causa di nausea o vomito.

La maggior parte dei pazienti con diarrea correlata al trattamento (circa il 94 %) ha manifestato diarrea lieve o moderata; 38 pazienti (77,6 %) hanno riferito diarrea di grado 1 (definita come un aumento di meno di 4 evacuazioni al giorno rispetto al basale) e 8 (16,3 %) hanno riferito diarrea correlata al trattamento di grado 2 (definita come un aumento di 4-6 evacuazioni al giorno rispetto al basale; limitazione delle attività strumentali della vita quotidiana). Tre pazienti (6,1 %) hanno riferito diarrea di grado 3 (definita come un aumento di 7 o più evacuazioni al giorno rispetto al basale; ricovero ospedaliero indicato; aumento severo dell'escrezione dalla stomia rispetto al basale; limitazione delle attività di cura personale della vita quotidiana). Durante i primi 4 mesi di trattamento nello studio ProLon1, 23 pazienti (82,1 %) hanno manifestato diarrea; alla fine della terapia, 3 pazienti (10,7 %) manifestavano diarrea. Dodici pazienti (42,9 %) sono stati trattati con loperamide.

Anomalie elettrolitiche

Sono state riscontrate anomalie elettrolitiche (ipermagnesiemia, ipokaliemia, iponatriemia) in 4 pazienti (6,3 %). Dei 2 pazienti che hanno manifestato ipermagnesiemia, 2 (100 %) hanno manifestato ipermagnesiemia di grado 1 (definita come da > limite superiore della norma [ULN] a 3,0 mg/dL; da >ULN a 1,23 mmol/L). Dei 2 pazienti con ipokaliemia, 1 (50 %) ha manifestato ipokaliemia di grado 1 (definita come da < limite inferiore di normalità [LLN] a 3,0 mmol/L) e 1 (50 %) ha manifestato ipokaliemia di grado 3 (definita come da < 3,0 a 2,5 mmol/L; ricovero ospedaliero indicato). Su 1 paziente che ha manifestato iponatriemia, 1 (100 %) aveva iponatriemia di grado 1 (definita come da < LLN a 130 mmol/L). In 3 pazienti (4,8 %) è stata osservata disidratazione. Dei 3 pazienti che hanno manifestato disidratazione, 1 (33,3 %) ha manifestato disidratazione di grado 1 (definita come aumento dei fluidi orali indicato; secchezza delle mucose; diminuzione del turgore cutaneo) e 2 (66,7 %) hanno manifestato disidratazione di grado 2 (definita come fluidi per via endovenosa indicati).

Aminotransferasi aumentata

È stato registrato un aumento dell'alanina aminotransferasi per 14 pazienti (50,0 %) dello studio ProLon1. Dei pazienti con alanina aminotransferasi aumentata, 11 (78,6 %) hanno manifestato un aumento di grado 1 (definito come superiore all'ULN fino a 3,0 volte l'ULN se il basale era normale; da 1,5 a 3,0 volte il basale se il basale era anormale), 1 paziente (7,1 %) ha manifestato un aumento di grado 2 (definito come da >3,0 a 5,0 volte l'ULN se il basale era normale; da >3,0 a 5,0 volte il basale se il basale era anormale) e 2 pazienti (14,3 %) hanno manifestato un aumento di grado 3 (definito come da >5,0 a 20,0 volte l'ULN se il basale era normale; da >5,0 a 20,0 volte il basale se il basale era anormale).

È stato registrato un aumento dell'aspartato aminotransferasi per 18 pazienti (64,3 %) dello studio ProLon1. Di questi pazienti, 17 (94,4 %) hanno manifestato un aumento di grado 1 (definito come superiore all'ULN fino a 3,0 volte l'ULN se il basale era normale; da 1,5 a 3,0 volte il basale se il basale era anormale) e 1 paziente (5,6 %) ha manifestato un aumento di grado 3 (definito come >5,0 a 20,0 volte l'ULN se il basale era normale; >5,0 a 20,0 volte il basale se il basale era anormale).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio acuto, deve essere assicurata un'assistenza medica di supporto come clinicamente indicato, comprendente la somministrazione di fluidi per evitare squilibri elettrolitici e un attento monitoraggio dei segni vitali. Non esiste un antidoto a lonafarnib in grado di invertire il sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri prodotti per l'apparato digerente e il metabolismo, prodotti vari per l'apparato digerente e il metabolismo, codice ATC: A16AX20

Meccanismo d'azione

Lonafarnib è un agente modificante la malattia che previene la farnesilazione, riducendo in tal modo l'accumulo di proteine aberranti progerina e progerin-simili nella membrana nucleare interna della cellula. Ciò ha come effetto il mantenimento dell'integrità della cellula e della sua normale funzione. L'accumulo della progerina e delle proteine progerin-simili nelle cellule all'interno delle pareti dei grandi vasi sanguigni provoca infiammazione e fibrosi.

Effetti farmacodinamici

Prolungamento dell'intervallo QTc

Dopo la somministrazione di 200 mg di lonafarnib due volte al giorno (dose totale 400 mg/giorno) a volontari sani, la C_{max} osservata il Giorno 10 era di 2 233 ng/mL, paragonabile alla C_{max} media di 2 695 ng/mL osservata nella popolazione di pazienti con HGPS. A questa esposizione a lonafarnib, al Giorno 10, sono state osservate variazioni della media dei minimi quadrati corrette per il placebo comprese tra 0 e 20 ms rispetto al basale nell'intervallo QTc corretto per la frequenza cardiaca utilizzando la formula di Fridericia (QTcF).

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza clinica di lonafarnib sono state valutate in due studi di fase 2 (ProLon1 e ProLon2). Entrambi gli studi erano sperimentazioni monocentriche, in aperto e a braccio singolo e hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di lonafarnib in pazienti affetti da HGPS o da una laminopatia progeroide carente di elaborazione geneticamente confermata. L'analisi è stata effettuata combinando gli studi in un'analisi aggregata per valutare le differenze in termini di sopravvivenza tra i pazienti con HGPS trattati con lonafarnib e quelli mai trattati con lonafarnib. Sono state condotte analisi della sopravvivenza a 1, 2 e 3 anni in base al periodo di monoterapia con lonafarnib in ProLon1 o ProLon2 e secondo lo stato vitale al 1° agosto 2021, altrimenti denominato ultimo follow-up.

Lo studio ProLon1 comprendeva 28 pazienti (26 pazienti con HGPS classica, 1 paziente con HGPS non classica e 1 paziente con una laminopatia progeroide con mutazione eterozigote di *LMNA* con accumulo di proteine progerin-simili). I pazienti hanno ricevuto lonafarnib per un periodo compreso tra 24 e 30 mesi. I pazienti hanno iniziato il trattamento con lonafarnib 115 mg/m² due volte al giorno. Dopo 4 mesi di trattamento, i pazienti che lo tolleravano hanno avuto un aumento della dose a 150 mg/m² due volte al giorno. Dei 28 pazienti trattati, sono stati inclusi nella valutazione della sopravvivenza 27 pazienti con HGPS (16 femmine, 11 maschi). L'età mediana all'inizio del

trattamento per i 27 pazienti era di 7,5 anni (intervallo: da 3 a 16 anni). All'inizio dello studio tutti i pazienti avevano meno di 18 anni.

Lo studio ProLon2 comprendeva 35 pazienti (34 pazienti con HGPS classica e 1 paziente con HGPS non classica). I pazienti hanno ricevuto lonafarnib per un periodo compreso tra 12 e 36 mesi. I pazienti sono stati trattati con lonafarnib 150 mg/m² due volte al giorno. Tutti i 35 pazienti trattati sono stati inclusi nella valutazione della sopravvivenza. L'età mediana all'inizio del trattamento era di 6,0 anni (intervallo: da 2 a 17 anni). All'inizio dello studio tutti i pazienti avevano meno di 18 anni.

Dei 63 pazienti trattati in ProLon1 e ProLon2, 15 (24 %) hanno richiesto una qualche forma di modifica posologica. Un paziente (2 %) ha interrotto la terapia, 11 pazienti (17 %) hanno sospeso la somministrazione della dose e 3 pazienti (5 %) hanno ridotto la dose. Per 10 pazienti (10/63, 16 %), l'azione intrapresa è stata associata a disturbi gastrointestinali, un effetto indesiderato noto e comune di lonafarnib.

L'analisi retrospettiva della sopravvivenza a 3 anni si è basata sui dati relativi alla mortalità di 62 pazienti con HGPS (27 pazienti mai trattati prima in ProLon1 e 35 pazienti mai trattati prima in ProLon2) trattati con lonafarnib in monoterapia e sui dati di pazienti paragonabili non trattati in una coorte separata di storia naturale.

La durata media della vita dei pazienti affetti da HGPS trattati con lonafarnib ha mostrato in media un aumento di 0,44 – 0,47 anni (senza e con adeguamento in base all'età all'inizio del trattamento, rispettivamente) nei primi 3 anni di follow-up. Tuttavia, a causa di incertezze relative ai dati disponibili, tale periodo potrebbe ridursi a 2,4 mesi.

All'ultimo follow-up (1° agosto 2021), la durata media della vita dei pazienti affetti da HGPS trattati con lonafarnib era aumentata in media di 4,3 anni. Date le informazioni limitate contenute nelle serie di dati, tale periodo potrebbe ridursi a 2,6 anni. I risultati dell'ultimo follow-up devono essere interpretati con una certa cautela, poiché i pazienti sono stati sottoposti a trattamenti aggiuntivi (potenzialmente benefici).

La sintesi dell'analisi della sopravvivenza è riportata nella tabella 4.

Tabella 4: sintesi dell'analisi della sopravvivenza per i pazienti affetti da sindrome progeroide di Hutchinson-Gilford trattati con lonafarnib rispetto a una coorte esterna di storia naturale

	Differenza nell'RMST* negli anni (IC al 95 %)	Rapporto di rischio* (IC al 95 %)
Follow-up a 3 anni	0,466 (0,204, 0,728) P1+P2 0,414 (0,042, 0,785) P1 0,172 (-0,101, 0,445) P2	0,28 (0,107, 0,756) P1+P2 0,15 (0,017, 1,263) P1 0,71 (0,199, 2,556) P2
Ultimo follow-up (1° agosto 2021)	4,338 (2,551, 6,126) P1+P2	0,28 (0,154, 0,521) P1+P2
Follow-up a 2 anni	0,237 (0,074, 0,401) P1+P2	0,29 (0,097, 0,838) P1+P2
Follow-up a 1 anno	0,094 (0,034, 0,154) P1+P2	0,20 (0,054, 0,732) P1+P2

IC = intervallo di confidenza; P1 = ProLon1; P2 = ProLon2; RMST = tempo medio di sopravvivenza limitato

I pazienti trattati in ProLon1 erano 27 e quelli trattati in ProLon2 erano 35.

* Le stime si basano sull'abbinamento seguente: per ogni paziente trattato con lonafarnib è stato selezionato casualmente un paziente non trattato dello stesso sesso e dello stesso continente. I pazienti trattati con lonafarnib sono stati confrontati sequenzialmente a partire dal paziente trattato con lonafarnib di età maggiore all'inizio dello studio fino a quello più giovane. L'età all'inizio del trattamento del paziente non trattato all'interno di una coppia compatibile è stata fissata in base a quella del paziente trattato con lonafarnib. Se un paziente non trattato è stato sottoposto a un follow-up più lungo di quello del paziente trattato con lonafarnib in una coppia compatibile, la durata del follow-up è stata stabilita in base alla lunghezza del follow-up del paziente trattato con lonafarnib. L'analisi di regressione per l'RMST e la regressione di Cox dei rischi proporzionali per il rapporto di rischio

comprendevano il sesso e il continente come fattori di stratificazione e l'età all'inizio del trattamento come covariata.

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta non è stata valutata. Lonafarnib è assorbito per via orale. Il tempo mediano al picco massimo di concentrazione (t_{max}) è stato di 2 – 4 ore. In seguito alla somministrazione di dosi multiple di lonafarnib (100 mg due volte al giorno per 5 giorni) a volontari sani, il picco massimo di concentrazione medio è stato di 964 ng/mL osservato a un tempo mediano di 4 ore (intervallo da 2 a 5 ore).

Nei volontari sani, l'esposizione a seguito di una singola dose orale di 75 mg di lonafarnib assunto come capsula intatta è stata confrontata con l'esposizione a seguito di una singola dose orale di 75 mg con una capsula di lonafarnib miscelata con succo d'arancia, banana schiacciata, yogurt e semolino (per le istruzioni sulla miscelazione del contenuto della capsula con succo d'arancia, banana schiacciata, yogurt e semolino, vedere paragrafo 6.6). Dopo tale miscelazione, è stato riscontrato un aumento o una diminuzione dell'esposizione a lonafarnib come mostrato nella Tabella 5.

Tabella 5: effetto delle esposizioni a lonafarnib quando il contenuto delle capsule viene miscelato con il cibo

Cibo morbido	C_{max}	AUC
Succo d'arancia	↓9%	↓8%
Banana schiacciata	↓11%	↓7%
Semolino	↑7%	↓9%
Yogurt	↑4%	↓12%

↑ = aumento; ↓ = riduzione; AUC = area sotto la curva di concentrazione; C_{max} = concentrazione massima osservata

Nei volontari sani, a seguito di una singola dose orale di 100 mg di lonafarnib, il cibo ha ridotto l'assorbimento di lonafarnib e la biodisponibilità orale relativa in condizioni di stomaco pieno rispetto al digiuno è stata del 48 % e del 77 % in base a C_{max} e AUC, rispettivamente. La somministrazione di dosi multiple di lonafarnib con il cibo a soggetti adulti sani non ha avuto un effetto significativo sulla biodisponibilità e ha portato a una minore variabilità interindividuale (~16 %).

Nei volontari sani, il rapporto di accumulo è stimato a 4,46 per AUC_{TAU}/AUC_{0-12} e 3,36 per C_{max} .

La variabilità intraindividuale è del 20,79 % per la C_{max} e del 21,13 % per l' AUC_{TAU} e la variabilità interindividuale è del 36,92 % per la C_{max} e del 50,75 % per l' AUC_{TAU} .

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche di lonafarnib *in vitro* è stato ≥ 99 % nell'intervallo di concentrazione compreso tra 0,5 e 40,0 microgrammi/mL. Il rapporto sangue/plasma è stato di 0,992 – 1,56.

Lonafarnib mostra una farmacocinetica tempo-dipendente. Confrontando gli studi su volontari adulti sani con una dose singola di 75 mg di lonafarnib rispetto a 75 mg di lonafarnib due volte al giorno per

5 giorni, si evidenzia una riduzione del volume apparente di distribuzione di lonafarnib del 60 % (242 L e 97,4 L, rispettivamente) dopo una dose multipla di lonafarnib per 5 giorni.

Biotrasformazione

Lonafarnib è ampiamente metabolizzato da vie epatiche. Lonafarnib rappresentava tra il 50 % e il 57 % della radioattività plasmatica profilata. Recupero plasmatico totale per i due metaboliti di interesse: HM17 (15,1 %) e HM21 (13,9 %); pertanto, è stato recuperato un totale compreso tra il 79 % e l'86 % della radioattività plasmatica. I percorsi metabolici comuni comprendevano ossidazione, deidrogenazione e combinazioni di questi due processi. La maggior parte dei metaboliti derivava da alterazioni strutturali nella regione dell'anello "pendente" di piperidina di lonafarnib.

HM21 è un metabolita farmacologicamente attivo. In seguito alla somministrazione orale di 100 mg di lonafarnib due volte al giorno per 5 giorni, HM21 ha un picco di concentrazione plasmatica di 94,8 ng/mL che si verifica dopo circa 4 ore (intervallo: da 3 a 6), con un'AUC_{TAU} di 864 ng·h/mL. In seguito alla somministrazione orale di 75 mg di lonafarnib due volte al giorno per 5 giorni, HM21 ha un picco di concentrazione plasmatica di 82,1 ng/mL dopo circa 3 ore (intervallo: da 3 a 5), con una AUC_{TAU} di 767 ng·h/mL.

Gli studi sul metabolismo *in vitro* indicano che CYP3A4 e CYP3A5 sono i principali responsabili del metabolismo ossidativo di lonafarnib e che quest'ultimo è un substrato di CYP3A4 sensibile *in vivo*.

Nelle urine e nelle feci sono stati caratterizzati/identificati 21 metaboliti. Nessun singolo metabolita non caratterizzato rappresentava più del 5 % della dose.

Trasportatori

Sulla base dei dati *in vitro*, lonafarnib è molto probabilmente un substrato della glicoproteina P e non è un substrato di BCRP, OCT1, OATP1B1 e OATP1B3.

Eliminazione

Uno studio sull'assorbimento, il metabolismo e l'escrezione di ¹⁴C condotto su volontari sani a seguito della somministrazione di una dose singola di lonafarnib ha mostrato che la radioattività derivata dal farmaco è stata escreta principalmente attraverso le feci. L'escrezione cumulativa media di radioattività è stata del 61 % nelle feci e meno dell'1 % nelle urine fino a 24 ore dopo la dose (il recupero totale è stato di ~62 % nello studio sul bilancio di massa).

Lonafarnib mostra una farmacocinetica tempo-dipendente. Confrontando gli studi su volontari adulti sani con una dose singola di 75 mg di lonafarnib rispetto a 75 mg di lonafarnib due volte al giorno per 5 giorni, si evidenzia una riduzione della clearance di lonafarnib del 75 % (48,2 L/h e 12,1 L/h, rispettivamente) e un aumento di t_{1/2} del 60 % (3,5 h contro 5,6 h, rispettivamente) a seguito di una dose multipla di lonafarnib per 5 giorni.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Lonafarnib non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. La somministrazione concomitante di una dose singola orale di 50 mg di lonafarnib (in associazione a una dose singola orale di 100 mg di ritonavir) a soggetti con compromissione epatica lieve e moderata ha mostrato esposizioni a lonafarnib simili rispetto al gruppo di controllo normale equivalente (funzione epatica normale). Questi risultati indicano che non sono giustificate modifiche della dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.2). Lonafarnib è controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.3) a causa del problema di sicurezza atteso relativo allo scompenso dovuto al rischio di diarrea (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Lonafarnib (e molto probabilmente HM21) è ampiamente metabolizzato nel fegato. Pertanto, la diminuzione della

funzione epatica porterà molto probabilmente a un aumento dell'esposizione a lonafarnib (l'effetto su HM21 non è noto) (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Lonafarnib non è stato studiato in pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.4). Lonafarnib e HM21 vengono escreti solo in misura limitata attraverso le urine. Pertanto, non si prevede che la compromissione renale influisca sull'esposizione a lonafarnib e HM21.

Sesso

Nei volontari sani, a seguito di una singola dose orale di 100 mg di lonafarnib, i dati farmacocinetici suggeriscono che le esposizioni a lonafarnib (AUC_{0-inf}) sono più elevate nei soggetti di sesso femminile (superiori del 44 %) rispetto ai soggetti di sesso maschile. Il sesso ha avuto un effetto minore (26 %) sulla C_{max} rispetto all' AUC_{0-inf} .

Età

Nei volontari sani, a seguito di una singola dose orale di 100 mg di lonafarnib, i dati farmacocinetici mostrano che le esposizioni a lonafarnib (AUC_{0-inf}) sono più elevate nei soggetti anziani (superiori del 59 % nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni) rispetto a soggetti più giovani di età compresa tra 18 e 45 anni. L'età ha avuto un effetto minore (27 %) sulla C_{max} rispetto all' AUC_{0-inf} .

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Lonafarnib non ha avuto effetti sull'intervallo QT o QTc nelle cavie e non sono state osservate alterazioni dell'elettrocardiogramma (ECG) nelle scimmie. Lonafarnib ha prodotto effetti modesti e isolati sull'intervallo QT dell'ECG nei ratti a esposizioni stimate simili a quelle osservate nell'uomo.

Non è stato possibile stabilire un livello al quale non si osservano effetti avversi (NOAEL) negli studi di durata fino a 1 anno nelle scimmie. È stata osservata tossicità sistemica in studi di tossicità di 3 mesi e 1 anno su ratti e scimmie in seguito alla somministrazione orale ripetuta di lonafarnib a dosi ≥ 30 e ≥ 10 mg/kg/giorno, rispettivamente, corrispondenti a esposizioni inferiori a quelle osservate nei pazienti. I risultati relativi alla tossicità comprendevano mielosoppressione, tossicità testicolare e tossicità linfoidi nei ratti e nelle scimmie, alterazioni renali nei ratti (vacuolizzazione, mineralizzazione e necrosi della midollare renale interna) e diarrea e alterazioni elettroretinografiche nelle scimmie. In uno studio di tossicità a 3 mesi nelle scimmie, è stata osservata morbidità acuta dovuta a emorragia multiorgano in un piccolo numero di scimmie cui erano stati somministrati 60 mg/kg/giorno, corrispondenti a esposizioni simili a quelle osservate nell'uomo (a 150 mg/m^2 due volte al giorno). In studi di tossicità nelle scimmie, sono stati osservati reperti oculari di necrosi di singole cellule dei fotorecettori retinici a una concentrazione ≥ 40 mg/kg/giorno. In uno studio di follow-up della durata di 3 mesi sono state osservate alterazioni all'elettroretinografia a dosi ≥ 15 mg/kg/giorno, incluse alterazioni sostanziali delle ampiezze scotopiche a 60 mg/kg/giorno, che indicano una disfunzione dei bastoncelli e un deterioramento della visione notturna. Il NOAEL per la tossicità oculare per lonafarnib è stato fissato a 20 mg/kg/giorno, corrispondente a esposizioni simili a quelle osservate nell'uomo (a 150 mg/m^2 due volte al giorno).

Lonafarnib ha aumentato la perdita pre- e post-impianto e ha ridotto il numero di feti vivi nei ratti femmina a dosi ≥ 30 mg/kg/giorno. A questo livello di dosaggio sono stati osservati anche un calo ponderale materno e un peso corporeo fetale inferiore. Il NOAEL per la tossicità materna e la prole F1 è stato fissato a 10 mg/kg/giorno, con un livello di esposizione stimato inferiore a quello osservato nell'uomo a 150 mg/m^2 due volte al giorno.

È stata osservata tossicità per gli organi riproduttivi nei ratti e nelle scimmie di sesso maschile, tra cui peso inferiore dei testicoli e dell'epididimo, aspermia, alterazione della spermatogenesi e detriti spermatogoniali nei ratti maschi a ≥ 90 mg/kg/giorno e peso inferiore dei testicoli nelle scimmie di sesso maschile alla dose minima testata di 10 mg/kg/giorno. Il NOAEL o la dose minima testata rispetto a questi effetti corrisponde a livelli di esposizione inferiori a quelli osservati nell'uomo a 150 mg/m^2 due volte al giorno.

Lonafarnib ha mostrato un potenziale teratogeno a esposizioni clinicamente rilevanti nei conigli in assenza di tossicità materna, con una maggiore incidenza di malformazioni e alterazioni dello sviluppo scheletrico fetale osservate alla dose minima testata di 10 mg/kg/die, corrispondente a un livello di esposizione inferiore a quello osservato nell'uomo a 150 mg/m² due volte al giorno. È stata osservata tossicità materna a ≥40 mg/kg/giorno ed è stata osservata tossicità materna ed embrio-fetale, comprendente aborto, alterazioni del colore delle urine, perdita di peso corporeo, aumento della perdita post-impianto e diminuzione del peso corporeo fetale, alla dose di 120 mg/kg/giorno, corrispondente a esposizioni superiori a quelle osservate nell'uomo (~2 e 25 volte l'esposizione umana a 150 mg/m² due volte al giorno, rispettivamente). Nei ratti, lonafarnib non ha avuto effetti avversi sulle generazioni F1 e F2 in uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale. Lonafarnib viene escreto nel latte dopo la somministrazione orale nei ratti in allattamento, con un rapporto medio tra la concentrazione nel latte e quella plasmatica pari a 1,5 a 12 ore.

Nel complesso, lonafarnib non presenta problemi di genotossicità sulla base dei risultati dei test *in vitro*, comprendenti test di retromutazione batterica e un test di aberrazione cromosomica su linfociti del sangue periferico umano. Nel test del micronucleo su tessuto osseo di topo *in vivo*, lonafarnib non è risultato genotossico a dosi fino a 50 e 60 mg/kg/giorno (iniezione intraperitoneale) nei topi maschi e femmine, rispettivamente. Tuttavia, questi livelli di dosaggio sono inferiori alla dose clinicamente rilevante.

Il potenziale cancerogeno di lonafarnib non è stato studiato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Povidone
Polossamero
Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Involucro della capsula

Gelatina (E 171)
Biossido di titanio
Ossido di ferro giallo (E 172)
Ossido di ferro rosso (E 172) (solo capsule da 75 mg)
Lecitina di girasole (E 322)

Inchiostro nero

Gommalacca
Ossido di ferro nero (E 172)
Glicole propilenico
Soluzione di ammoniaca
Idrossido di potassio

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale. Tenere il flacone ben chiuso, per proteggere il medicinale dall'umidità. Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione a particolari temperature.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE), contenente essiccante in un contenitore e capsule, con sigillo a induzione e tappo in polipropilene. Confezione da 30 capsule rigide.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Pazienti che non sono in grado di deglutire le capsule intere

Se il paziente non è in grado di deglutire le capsule intere, è possibile aprirle e miscelarne il contenuto con succo d'arancia, banana schiacciata, yogurt o semolino.

Il contenuto delle capsule **non deve** essere miscelato con **purea di mela, burro di arachidi o farina d'avena**.

Fase 1: per la miscelazione con succo d'arancia, misurare 5 mL o 10 mL di succo d'arancia usando un misurino per medicinali pulito. È possibile usare 5 mL o 10 mL di succo d'arancia.

Per la miscelazione con cibo morbido, misurare 1 o 2 cucchiaini di banana schiacciata, yogurt o semolino. Si può scegliere se utilizzare 1 o 2 cucchiaini di banana schiacciata, yogurt o semolino.

Fase 2: trasferire il succo d'arancia, la banana schiacciata, lo yogurt o il semolino misurati nella **fase 1** in un bicchiere pulito.

Fase 3: posizionare una capsula al di sopra del bicchiere contenente il succo d'arancia, la banana schiacciata, lo yogurt o il semolino. Tenere la capsula su due lati, tra il pollice e l'indice. Ruotare delicatamente la capsula e aprirla.

Fase 4: svuotare il contenuto della capsula direttamente nel bicchiere contenente il succo d'arancia, la banana schiacciata, lo yogurt o il semolino.

Fase 5: miscelare accuratamente il contenuto della capsula e il succo d'arancia, la banana schiacciata, lo yogurt o il semolino con un cucchiaino pulito. Se deve essere assunta solo 1 capsula, passare alla **fase 7**. Se devono essere assunte 2 capsule, passare alla **fase 6**.

Fase 6: se devono essere assunte 2 capsule, ripetere le fasi da 1 a 5 per la seconda capsula. Al termine passare alle **fasi 7, 8 e 9**.

Fase 7: assumere tutta la miscela con cibo entro circa 10 minuti dalla preparazione. Ciascuna dose deve essere miscelata e assunta nell'arco di 10 minuti. La miscela deve essere preparata solo al momento dell'assunzione.

Fase 8: se si usa il succo d'arancia, sciacquare il misurino per medicinali usato per misurare il succo d'arancia e riempirlo con 5 mL d'acqua per ogni capsula miscelata con succo d'arancia. Se si usa cibo morbido, riempire un misurino per medicinali pulito con 5 mL d'acqua per ogni capsula miscelata con banana schiacciata, yogurt o semolino.

Fase 9: versare l'acqua misurata nella **fase 8** nel bicchiere usato per miscelare Zokinvy e succo d'arancia o cibo morbido. Agitare delicatamente l'acqua nel bicchiere. Bere l'acqua.

Pazienti che richiedono una dose giornaliera ridotta di Zokinvy

Fase 1: per la miscelazione con succo d'arancia, misurare 10 mL di succo d'arancia, usando un misurino per medicinali pulito. Per la miscelazione con cibo morbido, misurare 2 cucchiaini di banana schiacciata, yogurt o semolino.

Fase 2: trasferire il succo d'arancia, la banana schiacciata, lo yogurt o il semolino misurati nella **fase 1** in un bicchiere pulito per la miscelazione.

Fase 3: a seconda delle indicazioni del medico, posizionare una capsula di Zokinvy da 75 mg o 50 mg al di sopra del bicchiere contenente il succo d'arancia, la banana schiacciata, lo yogurt o il semolino. Tenere la capsula su due lati, tra il pollice e l'indice. Ruotare delicatamente la capsula e aprirla.

Fase 4: svuotare il contenuto della capsula direttamente nel bicchiere contenente il succo d'arancia, la banana schiacciata, lo yogurt o il semolino.

Fase 5: miscelare accuratamente il contenuto della capsula e il succo d'arancia, la banana schiacciata, lo yogurt o il semolino con un cucchiaino pulito.

Fase 6: trasferire metà della miscela dal bicchiere di miscelazione in un misurino per medicinali pulito (5 mL di miscela di succo d'arancia o 1 cucchiaino di miscela di cibo morbido).

Fase 7: assumere la miscela o 1 cucchiaino da 5 mL con cibo entro circa 10 minuti dalla preparazione. Ciascuna dose deve essere miscelata e assunta nell'arco di 10 minuti. La miscela deve essere preparata solo al momento dell'assunzione.

Fase 8: versare 5 mL d'acqua nel misurino per medicinali usato per assumere la miscela.

Fase 9: agitare delicatamente l'acqua nel misurino per medicinali. Bere l'acqua.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zokinvy 50 mg capsule rigide

EU/1/22/1660/001

Zokinvy 75 mg capsule rigide

EU/1/22/1660/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 luglio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): al fine di caratterizzare ulteriormente la sicurezza, l'efficacia e la qualità della vita correlata alla salute di Zokinvy in pazienti affetti da sindrome progeroide di Hutchinson-Gilford e laminopatie progeroidi carenti di elaborazione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati di uno studio di coorte osservazionale prospettico basato su un registro.	Le relazioni annuali dello studio saranno presentate con la rivalutazione annuale

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA (ZOKINVY 50 mg)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zokinvy 50 mg capsule rigide
lonafarnib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 50 mg di lonafarnib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire l'essiccante.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale. Tenere il flacone ben chiuso, per proteggere il medicinale dall'umidità. Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione a particolari temperature.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1660/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Zokinvy 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE (ZOKINVY 50 mg)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zokinvy 50 mg capsule rigide
lonafarnib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 50 mg di lonafarnib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire l'essiccante.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale. Tenere il flacone ben chiuso, per proteggere il medicinale dall'umidità. Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione a particolari temperature.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1660/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA (ZOKINVY 75 mg)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zokinvy 75 mg capsule rigide
lonafarnib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 75 mg di lonafarnib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire l'essiccante.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale. Tenere il flacone ben chiuso, per proteggere il medicinale dall'umidità. Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione a particolari temperature.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1660/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Zokinvy 75 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE (75 mg)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zokinvy 75 mg capsule rigide
lonafarnib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 75 mg di lonafarnib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire l'essiccante.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale. Tenere il flacone ben chiuso, per proteggere il medicinale dall'umidità. Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione a particolari temperature.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1660/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Zokinvy 50 mg capsule rigide

Zokinvy 75 mg capsule rigide

lonafarnib

▼ **Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale.** Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Zokinvy e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Zokinvy
3. Come prendere Zokinvy
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zokinvy
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Zokinvy e a cosa serve

Cos'è Zokinvy

Zokinvy contiene il principio attivo lonafarnib.

A cosa serve Zokinvy

Questo medicinale è usato per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 12 mesi affetti dalle seguenti malattie rare:

- sindrome progeroide di Hutchinson-Gilford
- laminopatie progeroidi carenti di elaborazione

Queste malattie sono causate da alterazioni dei geni necessari per produrre determinate proteine. Le versioni normali di queste proteine contribuiscono a mantenere le cellule forti e stabili. Tuttavia, i geni alterati causano un accumulo di forme dannose di proteine chiamate progerina o proteine progerin-simili. Queste proteine dannose causano alle cellule danni simili agli effetti dell'invecchiamento.

Come agisce Zokinvy

Zokinvy agisce contribuendo a ridurre l'accumulo delle proteine dannose progerina o progerin-simili.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Zokinvy

Non prenda Zokinvy

- se è allergico a lonafarnib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- con medicinali noti come inibitori forti del CYP3A (possono ridurre la degradazione di Zokinvy nell'organismo, causando un maggior numero di effetti indesiderati; vedere Altri medicinali e Zokinvy, di seguito);
- con il medicinale midazolam;
- con i medicinali atorvastatina, lovastatina, simvastatina;
- se ha una compromissione epatica (del fegato) grave.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Zokinvy.

Informi immediatamente il medico se:

- ha una storia di prolungamento dell'intervallo QTc o altre anomalie del battito cardiaco, battito cardiaco lento o bassi livelli di magnesio o potassio (vedere paragrafo 4);
- ha più di 10 anni di età. I risultati del trattamento possono variare a seconda dell'età all'inizio dell'assunzione di Zokinvy;
- ha vomito o diarrea persistenti e perdita prolungata dell'appetito o di peso (vedere paragrafo 4);
- inizia ad assumere il medicinale antidiarroico loperamide. A causa dell'interazione tra Zokinvy e loperamide, è importante che il medico fornisca indicazioni sul dosaggio e controlli l'uso di questo medicinale;
- deve sottoporsi a intervento chirurgico. Non deve usare midazolam, un medicinale comunemente impiegato durante gli interventi chirurgici, con Zokinvy. Il medico può fornire istruzioni per questa situazione;
- ha un aumento dei livelli di enzimi epatici evidenziato dagli esami del sangue. Il medico deve monitorare la funzione del fegato durante l'assunzione di questo medicinale;
- sviluppa qualsiasi sintomo di problemi renali. Il medico deve monitorare la funzione dei reni durante l'assunzione di questo medicinale;
- riscontra qualsiasi nuova alterazione della vista. Il medico deve monitorare la vista e la salute degli occhi durante l'assunzione di questo medicinale;
- assume un medicinale che è un induttore moderato o forte di CYP3A. Questi tipi di medicinali devono essere evitati (vedere Altri medicinali e Zokinvy, di seguito);
- assume un medicinale che è un inibitore moderato di CYP3A. Aggiungere Zokinvy a un trattamento in corso con questi tipi di medicinali richiede cautela (vedere Altri medicinali e Zokinvy, di seguito);
- ha un polimorfismo disfunzionale noto nel CYP3A4;
- ha una sindrome progeroide causata da una mutazione di un gene diverso da *LMNA* o *ZMPSTE24* che non causa un accumulo di proteine dannose chiamate progerina o proteine progerin-simili. Non si prevede che Zokinvy risulti efficace per questi tipi di sindromi progeroidi. Esempi di sindromi progeroidi per cui non si prevede che Zokinvy apporti un beneficio comprendono sindrome di Werner, sindrome di Bloom, sindrome di Rothmund–Thomson, sindrome di Cockayne, xeroderma pigmentoso, tricotiodistrofia e atassia-telangiectasia.

Durante il trattamento con Zokinvy

- in caso di svenimento (perdita di coscienza) o di battito cardiaco irregolare durante l'assunzione del medicinale informi il medico immediatamente, poiché questo può essere un segno di un grave problema cardiaco. Il prolungamento dell'intervallo QT o un battito cardiaco irregolare possono causare morte improvvisa.

Monitoraggio durante il trattamento con Zokinvy

Durante il trattamento saranno eseguiti regolari esami di laboratorio, compresi esami del sangue. Questi esami monitoreranno gli elettroliti presenti nell'organismo (potassio, magnesio), che sono importanti per il funzionamento del cuore.

Verrà controllata anche la frequenza cardiaca utilizzando un apparecchio che misura l'attività elettrica del cuore (un esame chiamato "ECG").

Bambini

Non somministri questo medicinale a bambini di età inferiore ai 12 mesi, perché non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e Zokinvy

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Alcuni medicinali possono interagire con Zokinvy se assunti insieme. I seguenti medicinali **non devono essere assunti con Zokinvy**:

- medicinali che sono inibitori forti del CYP3A (possono ridurre la degradazione di Zokinvy nell'organismo, causando un maggior numero di effetti indesiderati; si rivolga al farmacista o al medico se uno degli altri medicinali che assume è di questo tipo);
- midazolam (usato per il trattamento delle crisi epilettiche e per procedure chirurgiche; informi il medico che sta assumendo Zokinvy se deve sottoporsi a intervento chirurgico);
- atorvastatina, lovastatina o simvastatina (usate per abbassare il colesterolo nel sangue);

I seguenti medicinali **richiedono cautela** se assunti con Zokinvy:

- medicinali che sono inibitori moderati del CYP3A (aggiungere Zokinvy a un trattamento in corso con questi tipi di medicinali richiede cautela; si rivolga al farmacista o al medico se uno degli altri medicinali che assume è di questo tipo). Se sta già assumendo questo tipo di medicinali, il medico può ridurre la dose iniziale di Zokinvy;
- medicinali che sono induttori forti, moderati o deboli del CYP3A (possono aumentare la degradazione di Zokinvy nell'organismo, rendendo il medicinale meno efficace; si rivolga al farmacista o al medico se uno degli altri medicinali che assume è di questo tipo);
- loperamide (usata per il trattamento della diarrea). La dose di loperamide non deve superare 1 mg al giorno. I bambini di età inferiore ai 2 anni non devono assumere loperamide;
- metformina (usata per il trattamento del diabete di tipo 2);
- medicinali che sono substrati del CYP2C19 (si rivolga al farmacista o al medico se uno degli altri medicinali che assume è di questo tipo). Se deve assumere un substrato del CYP2C19, il medico potrebbe dover modificare la dose del substrato del CYP2C19 e monitorare più da vicino gli effetti indesiderati;
- erba di San Giovanni o prodotti contenenti erba di San Giovanni (un medicinale erboristico usato nel trattamento della depressione lieve);
- medicinali che sono substrati della glicoproteina P (si rivolga al farmacista o al medico se uno degli altri medicinali che assume è di questo tipo). Se deve assumere un substrato della glicoproteina P, il medico potrebbe dover modificare la dose del substrato della glicoproteina P e monitorare più da vicino gli effetti indesiderati;
- medicinali che sono substrati di OCT1 (si rivolga al farmacista o al medico se uno degli altri medicinali che assume è di questo tipo);
- contraccettivi orali
- medicinali che appartengono alla classe degli antiaritmici (ad es. amiodarone, disopiramide, procainamide, chinidina e sotalolo)
- altri medicinali che influiscono sul cuore (ad es. cloroquina, alofantrina, claritromicina, aloperidolo, metadone, moxifloxacina)

Zokinvy con alimenti e bevande

Non prenda Zokinvy con alimenti o bevande contenenti pompelmo, mirtillo rosso americano, melagrana o arancia amara (come la marmellata di arance). Gli alimenti o le bevande contenenti questi frutti possono aumentare gli effetti indesiderati di Zokinvy.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Zokinvy non è stato studiato in donne in gravidanza.

Zokinvy non è raccomandato durante la gravidanza.

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante l'assunzione di Zokinvy e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose. Gli uomini con partner di sesso femminile in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante l'assunzione di Zokinvy e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose. Aggiungere un metodo contraccettivo di barriera se si utilizzano steroidi sistemici per la contraccezione.

Non è noto se Zokinvy passi nel latte materno e se possa avere effetti su un bambino allattato al seno. Se desidera allattare al seno, discuta innanzitutto con il medico dei benefici e dei possibili rischi dell'allattamento o dell'interruzione del trattamento con Zokinvy.

Non è ancora noto se questo medicinale influisca sulla fertilità degli uomini o delle donne.

Guida di veicoli e utilizzo di utensili o macchinari

Zokinvy altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In seguito alla somministrazione di Zokinvy può verificarsi stanchezza.

Zokinvy contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

3. Come prendere Zokinvy

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

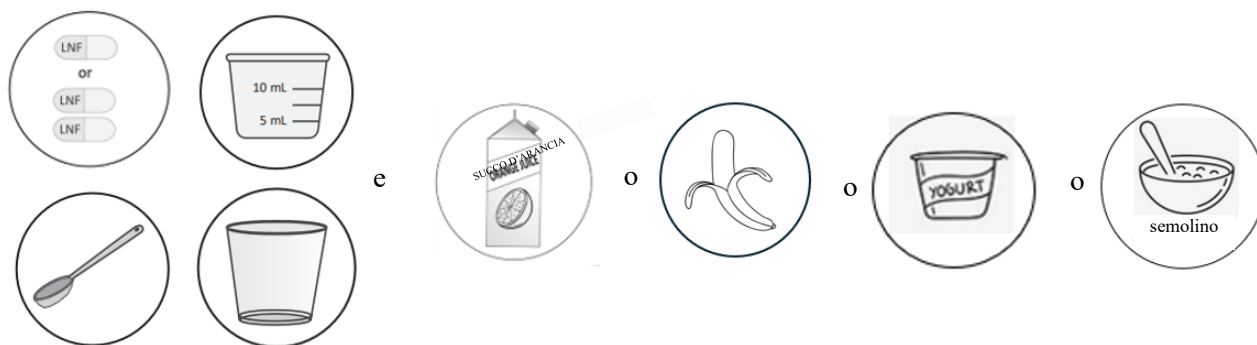
- Zokinvy va assunto sotto forma di 1 o 2 capsule due volte al giorno, a circa 12 ore di distanza (mattina e sera) con il cibo. La dose di Zokinvy dipende dalla sua altezza e dal suo peso.
- Il medico stabilirà la dose iniziale di Zokinvy adatta a lei. Ciò può comportare l'assunzione di capsule di diversi dosaggi per ottenere la giusta quantità. Dopo 4 mesi di trattamento con Zokinvy, il medico può aumentare la dose.
- Deve sapere quante capsule deve assumere a ogni dose e il dosaggio di ciascuna capsula di cui ha bisogno. Chieda al medico, al farmacista o all'infermiere di scrivere le relative istruzioni (compreso il colore della/e capsula/e da assumere per ogni dose).
- Prenda le capsule con il cibo e con una quantità d'acqua sufficiente a inghiottirle. L'assunzione di Zokinvy con il cibo può contribuire a ridurre gli effetti indesiderati.

Se non è in grado di deglutire una capsula di Zokinvy intera

- Se non è in grado di deglutire una capsula di Zokinvy intera, segua queste istruzioni per miscelare il contenuto della capsula con succo d'arancia, banana schiacciata, yogurt o semolino. Il contenuto delle capsule **non deve** essere miscelato con **purea di mela, burro di arachidi, o farina d'avena**.

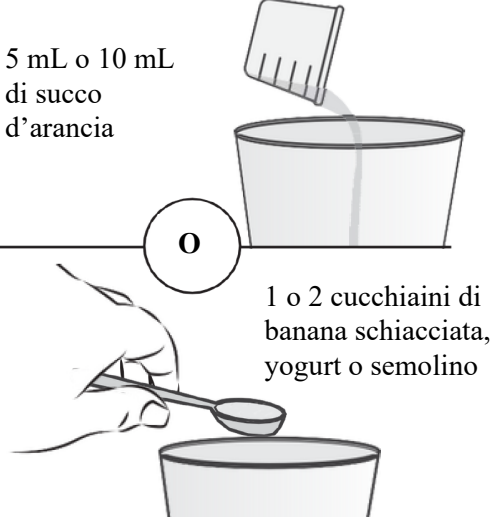
Cosa le serve per miscelare Zokinvy con succo d'arancia, banana schiacciata, yogurt o semolino

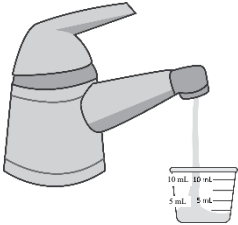
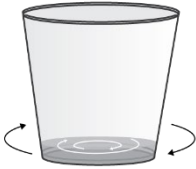
- Prepari la miscela con Zokinvy al momento, ogni volta che deve assumerlo.
- Selezioni il numero corretto di capsule di Zokinvy in funzione della dose da assumere. Collochi la capsula o le capsule su una superficie piana pulita.
- Usi solo succo d'arancia, banana schiacciata, yogurt e semolino. Non usi altri cibi per miscelare Zokinvy.
- Per la miscelazione con succo d'arancia: un misurino per medicinali pulito con segni graduati a 5 mL e 10 mL **OPPURE** per la miscelazione con banana schiacciata, yogurt o semolino: un cucchiaino pulito.
- Un bicchiere pulito per ogni capsula di Zokinvy da miscelare.
- Un cucchiaino pulito per agitare la miscela.



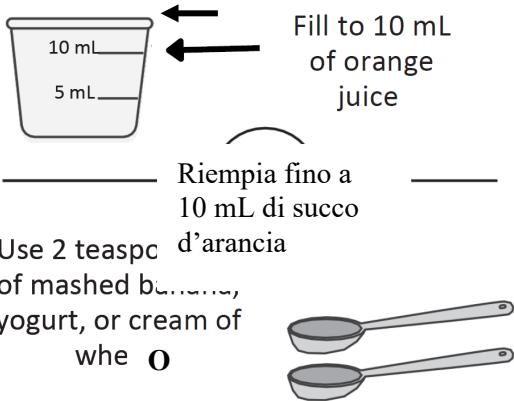
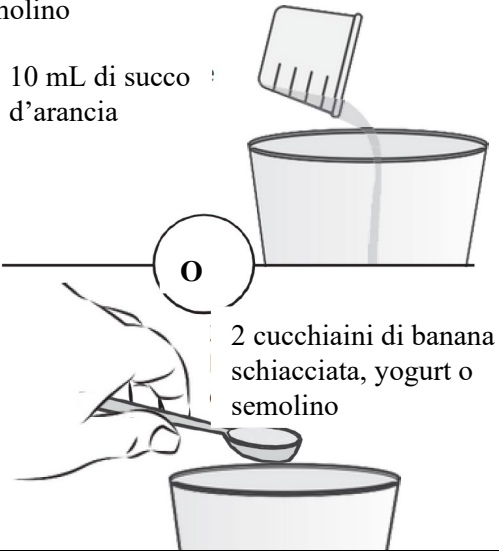
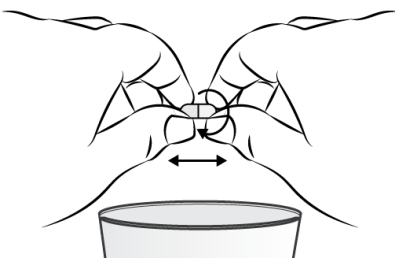
Come miscelare Zokinvy con succo d'arancia, banana schiacciata, yogurt o semolino

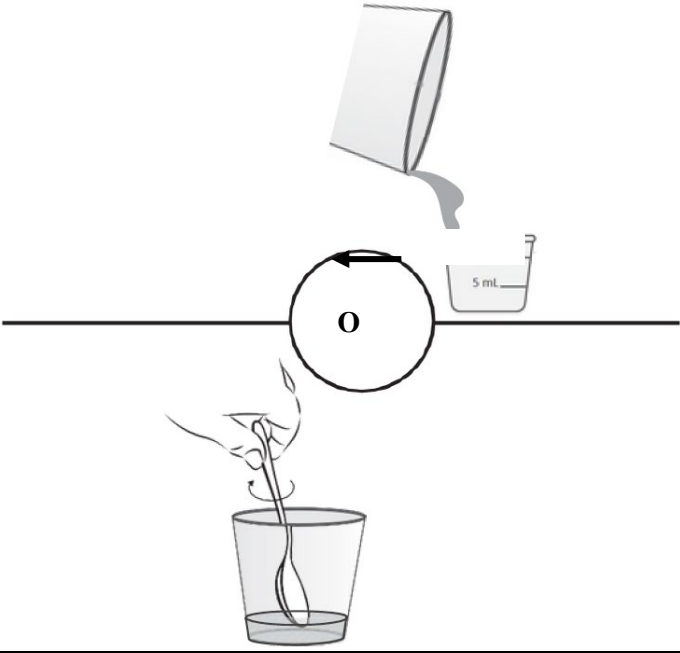
Fase 1 (Figura A): • per la miscelazione con succo d'arancia, misuri 5 mL o 10 mL di succo d'arancia con un misurino per medicinali pulito; • per la miscelazione con cibo morbido, misuri 1 o 2 cucchiaini di banana schiacciata, yogurt o <u>semolino</u>; • può usare 5 mL o 10 mL di succo d'arancia OPPURE 1 o 2 cucchiaini di banana schiacciata, yogurt o <u>semolino</u>.	
Fase 2: trasferisca il succo d'arancia, la banana schiacciata, lo yogurt o <u>il semolino</u> misurati nella fase 1 in un bicchiere pulito.	

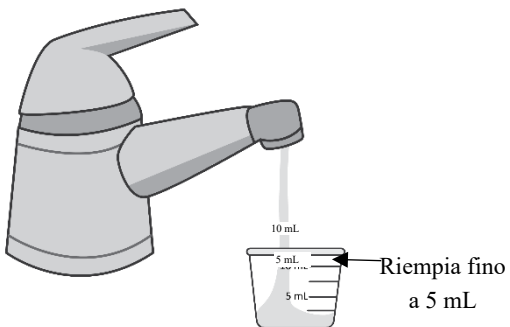
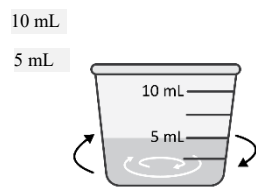
	5 mL o 10 mL di succo d'arancia  1 o 2 cucchiaini di banana schiacciata, yogurt o semolino
Fase 3: • posizioni una capsula di Zokinvy al di sopra del bicchiere contenente il succo d'arancia, la banana schiacciata, lo yogurt o <u>il semolino</u>; • tenga la capsula su due lati, tra il pollice e l'indice; • ruoti delicatamente la capsula e la apra.	
Fase 4: svuoti l'intero contenuto della capsula nel bicchiere contenente il succo d'arancia, la banana schiacciata, lo yogurt o <u>il semolino</u>.	
Fase 5: • misceli accuratamente il contenuto della capsula e il succo d'arancia, la banana schiacciata, lo yogurt o <u>il semolino</u> con un cucchiaino pulito; • se deve prendere solo 1 capsula, passi alla fase 7; • se deve prendere 2 capsule, passi alla fase 6.	
Fase 6: • se deve prendere 2 capsule, ripeta le fasi da 1 a 5 per la seconda capsula; • una volta miscelata la seconda capsula, le 2 porzioni possono essere combinate in un singolo bicchiere o essere lasciate in 2 bicchieri;	

al termine passi alle fasi 7, 8 e 9.	
Fase 7: prenda tutta la miscela di Zokinvy: - con cibo; - entro circa 10 minuti dalla preparazione. Ciascuna dose deve essere miscelata e assunta nell'arco di 10 minuti. La miscela deve essere preparata solo al momento dell'assunzione.	LA PRENDA ENTRO 10 minuti 
Fase 8: se usa il succo d'arancia, sciacqui il misurino per medicinali usato per misurare il succo d'arancia e lo riempi con 5 mL d'acqua per ogni capsula miscelata con succo d'arancia. Se usa cibo morbido, riempi un misurino per medicinali pulito con 5 mL d'acqua per ogni capsula miscelata con banana schiacciata, yogurt o <u>semolino</u>.	
Fase 9: - versi l'acqua misurata nella fase 8 nel bicchiere usato per miscelare Zokinvy e il succo d'arancia, la banana schiacciata, lo yogurt o <u>il semolino</u> (a); - agiti delicatamente l'acqua nel bicchiere (b). Beva l'acqua.	(a) 
	(b) 

Se è richiesta una dose giornaliera ridotta di Zokinvy

Fase 1: per la miscelazione con succo d'arancia, misuri 10 mL di succo d'arancia in un misurino per medicinali pulito. per la miscelazione con cibo morbido, misuri 2 cucchiaini di banana schiacciata, yogurt o <u>semolino</u>.	
Fase 2: trasferisca il succo d'arancia, la banana schiacciata, lo yogurt o <u>il semolino</u> misurati nella fase 1 in un bicchiere pulito per la miscelazione.	Usi 2 cucchiaini di banana schiacciata, yogurt o semolino 
Fase 3: - a seconda delle indicazioni del medico, posizioni una capsula di Zokinvy da 75 mg o 50 mg al di sopra del bicchiere contenente il succo d'arancia, la banana schiacciata, lo yogurt o <u>il semolino</u>; - tenga la capsula su due lati, tra il pollice e l'indice; - ruoti delicatamente la capsula e la apra.	
Fase 4: svuoti l'intero contenuto della capsula nel bicchiere contenente il succo d'arancia, la banana schiacciata, lo yogurt o <u>il semolino</u>.	

Fase 5: misceli accuratamente il contenuto della capsula e il succo d’arancia, la banana schiacciata, lo yogurt o <u>il semolino</u> con un cucchiaino pulito.	
Fase 6: trasferisca metà della miscela dal bicchiere di miscelazione in un misurino per medicinali pulito (5 mL di miscela di succo d’arancia o 1 cucchiaino di miscela di cibo morbido).	
Fase 7: prenda la miscela di 5 mL o 1 cucchiaino di miscela dal misurino per medicinali: • con cibo; • entro circa 10 minuti dalla preparazione. Ciascuna dose deve essere miscelata e assunta nell’arco di 10 minuti. La miscela deve essere preparata solo al momento dell’assunzione.	LA PRENDA ENTRO 10 minuti 

Fase 8: versi 5 mL d'acqua nel misurino per medicinali usato per prendere la miscela.	
Fase 9: agiti delicatamente l'acqua nel misurino per medicinali. Beva l'acqua.	

Beva molta acqua durante l'assunzione di Zokinvy

È importante bere molta acqua e altri liquidi durante l'assunzione di Zokinvy. Ciò può contribuire a ridurre i problemi legati alla diarrea o al vomito.

Chieda al medico informazioni sulla quantità d'acqua o di altri liquidi che deve bere ogni giorno.

Il medico le dirà quali liquidi può bere per avere la certezza di assumere la giusta quantità di liquidi ogni giorno.

Non consumi alimenti o succhi contenenti pompelmo, mirtillo rosso americano, melagrana o arancia di Siviglia (arancia amara).

Se prende più Zokinvy di quanto deve

Se prende più capsule di quanto deve, interrompa l'assunzione del medicinale e contatti il medico.

Se dimentica di prendere Zokinvy

Se dimentica di prendere una dose e mancano almeno 8 ore alla dose successiva prevista, assuma la dose dimenticata non appena possibile con cibo. Se mancano meno di 8 ore alla dose successiva prevista, non prenda la dose dimenticata e riprenda l'assunzione di Zokinvy alla dose successiva prevista.

Se interrompe il trattamento con Zokinvy

Non interrompa il trattamento con Zokinvy senza consultare il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi. Informi immediatamente il medico se:

- ha nausea, vomito o diarrea persistenti che causano perdita di appetito, perdita di peso o disidratazione. Il vomito o la diarrea sono molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10) e possono causare carenze elettrolitiche che richiedono cure di supporto. Il medico può monitorare il peso, l'appetito e la quantità di cibo e bevande che lei assume per contribuire a individuare uno di questi possibili squilibri elettrolitici.
- ha capogiri, stordimento mentale, svenimento o alterazioni del battito cardiaco (un battito cardiaco veloce o irregolare). Il medico potrebbe eseguire un elettrocardiogramma (ECG) per monitorare il battito cardiaco e potrebbe prelevare del sangue per misurare i livelli di elettroliti.

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati gravi di cui sopra.

Molto comune (può interessare più di una 1 persona su 10):

- enzimi epatici aumentati in base agli esami del sangue (indice di stress del fegato)
- mal di stomaco
- stanchezza
- stitichezza
- infezioni sinusali o altre infezioni delle vie respiratorie superiori
- emoglobina diminuita in base agli esami del sangue
- bicarbonato diminuito in base agli esami del sangue

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- indolenzimento e dolore al corpo, compresi mal di schiena e dolore agli arti
- febbre
- diminuzione dei livelli di sodio, potassio, albumina, creatinina in base agli esami del sangue
- aumento dei livelli di magnesio in base agli esami del sangue
- tosse
- flatulenza
- eruzione cutanea
- prurito
- ischemia cerebrale (ictus)
- mal di testa
- naso che cola
- congestione nasale (naso chiuso)
- sangue dal naso
- mal di gola;
- depressione
- pustola orale (piaghe in bocca)
- tumefazione dolorosa simile a una vescica vicino all'ano (ascesso perirettale)
- infezione polmonare
- influenza
- diminuzione del numero di cellule del sangue (come i globuli bianchi) in base agli esami del sangue;
- formicolio alle mani e ai piedi
- capogiro
- irritazione, infiammazione o ulcere dell'intestino crasso (colite)
- indigestione (può comprendere sensazione di gonfiore, fastidio, sensazione di pienezza eccessiva o gas)
- infiammazione della mucosa gastrica (gastrite)
- sanguinamento a carico di intestino crasso, retto o ano
- pelle secca
- scurimento della pelle (iperpigmentazione)
- dolore toracico
- brividi
- frattura dentale

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Zokinvy

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservi nella confezione originale. Tenga il flacone ben chiuso, per proteggere il medicinale dall'umidità. Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione a particolari temperature.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Zokinvy

- Il principio attivo è lonafarnib.
Zokinvy 50 mg capsule rigide: ogni capsula contiene 50 mg di lonafarnib.
Zokinvy 75 mg capsule rigide: ogni capsula contiene 75 mg di lonafarnib.
- Gli altri componenti sono i seguenti:
Contenuto della capsula: croscarmellosa sodica (vedere paragrafo 2 “Zokinvy contiene sodio”), magnesio stearato, polossamero, povidone e silice colloidale anidra
Involucro della capsula:
Zokinvy 50 mg capsule rigide: gelatina, biossido di titanio, ossido di ferro giallo e lecitina di girasole
Zokinvy 75 mg capsule rigide: gelatina, biossido di titanio, ossido di ferro giallo, ossido di ferro rosso e lecitina di girasole
Inchiostro da stampa: gommalacca, ossido di ferro nero

Descrizione dell'aspetto di Zokinvy e contenuto della confezione

Zokinvy 50 mg capsule rigide è costituito da capsule rigide di colore giallo opaco, con le diciture “LNF” e “50” in inchiostro nero.

Zokinvy da 75 mg capsule rigide è costituito da capsule rigide di colore arancione chiaro opaco, con le diciture “LNF” e “75” in inchiostro nero.

La confezione del flacone contiene 30 capsule rigide e un essiccante. L'essiccante si trova all'interno di un contenitore inserito nel flacone contenente le capsule.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione in "circostanze eccezionali".

Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.