

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zokinvy 50 mg kietosios kapsulės

Zokinvy 75 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Zokinvy 50 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 50 mg lonafarnibo.

Zokinvy 75 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 75 mg lonafarnibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė)

Zokinvy 50 mg kietosios kapsulės

4 dydžio kietoji kapsulė (5 mm x 14 mm), nepermatomos geltonos spalvos, su juodos spalvos žymėmis „LNF“ ir „50“.

Zokinvy 75 mg kietosios kapsulės

3 dydžio kietoji kapsulė (6 mm x 16 mm), nepermatomos šviesiai oranžinės spalvos, su juodos spalvos žymėmis „LNF“ ir „75“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Zokinvy skirtas gydyti 12 mėnesių ir vyresniems pacientams, kuriems genetiniais tyrimais patvirtinta *Hutchinson–Gilford* progerijos sindromo diagnozė arba apdorojimo stokos progeroidinė laminopatija, susijusi arba su heterozigotine *LMNA* mutacija, lemiančia į progeriną panašaus baltymo kaupimąsi, arba homozigotine arba sudėtine heterozigotine *ZMPSTE24* mutacija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis pacientų, kuriems patvirtinti progeroidiniai sindromai arba reti genetiniai metaboliniai sindromai, gydymo patirties.

Dozavimas

Pradinė dozė

Visoms indikacijoms rekomenduojama pradinė dozė yra 115 mg/m² du kartus per parą. Klinikiniuose tyrimuose buvo taikoma *Du Bois* formulė, pagal kurią dozei nustatyti apskaičiuojamas kūno paviršiaus plotas. Visos paros dozės turi būti suapvalinamos iki artimiausios 25 mg dozės ir padalijamos į dvi lygias arba beveik lygias dozes (žr. 1 lentelę). Dozes reikia vartoti maždaug kas 12 valandų (ryte ir vakare).

1 lentelė. Rekomenduojama pradinė dozė ir dozės, apskaičiuojamos kaip 115 mg/m² kūno paviršiaus plotui, vartojimo grafikas

| Kūno paviršiaus plotas (m ²) | Bendra paros dozė, suapvalinta iki artimiausių 25 mg | Rytinė dozė kapsulių skaičius | | Vakarinė dozė kapsulių skaičius | |
|--|--|-------------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|
| | | lonafarnibas 50 mg | lonafarnibas 75 mg | lonafarnibas 50 mg | lonafarnibas 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 | |

* Pacientams, kurių kūno paviršiaus plotas yra 0,30–0,38 m², 75 mg kapsulės turinį reikia sumaišyti su 10 ml apelsinų sulčių. Pusė mišinio (5 ml) atitinka 37,5 mg lonafarnibo dozę. Ši dozė ruošiama ir vartojama du kartus per parą (žr. 6.6 skyrių).

Palaikomoji dozė

Po 4 mėnesių gydymo pradine 115 mg/m² doze du kartus per parą dozė reikia padidinti iki palaikomosios 150 mg/m² dozės du kartus per parą (ryte ir vakare). Visos paros dozės turėtų būti suapvalinamos iki artimiausios 25 mg dozės ir padalijamos į dvi lygias arba beveik lygias dozes (žr. 2 lentelę).

2 lentelė. Rekomenduojama palaikomoji dozė ir dozės, apskaičiuojamos kaip 150 mg/m² kūno paviršiaus plotui, vartojimo grafikas

| Kūno paviršiaus plotas (m ²) | Bendra paros dozė, suapvalinta iki artimiausių 25 mg | Rytinė dozė kapsulių skaičius | | Vakarinė dozė kapsulių skaičius | |
|--|--|-------------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|
| | | lonafarnibas 50 mg | lonafarnibas 75 mg | lonafarnibas 50 mg | lonafarnibas 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 |

Praleista dozė

Jei dozę praleidžiama, ją reikia suvartoti su maistu kuo greičiau, ne vėliau kaip likus 8 valandoms iki kitos suplanuotos dozės vartojimo. Jeigu iki kitos suplanuotos dozės liko mažiau nei 8 valandos, praleista dozė praleidžiama ir dozavimo režimas tęsiamas nuo kitos suplanuotos dozės.

Pacientai, kurie vartoja pradinę 115 mg/m² dozę ir kurių kūno paviršiaus plotas yra 0,30–0,38 m²

Pacientai turi gauti 75 mg paros dozę (37,5 mg du kartus per parą). Lonafarnibo 75 mg kapsulės turinį reikia sumaišyti su 10 ml apelsinų sulčių. Vartojama tik pusė 10 ml mišinio (žr. 6.6 skyrių).

Dozės koregavimas pacientams, kuriems pasireiškia nuolatinis vėmimas ir (arba) viduriavimas, sukiantys dehidrataciją arba kūno svorio mažėjimą

Pacientams, kuriems dozė buvo padidinta iki 150 mg/m² du kartus per parą ir kuriems pasireiškia kartotiniai vėmimo ir (arba) viduriavimo epizodai, sukiantys dehidrataciją arba svorio mažėjimą (žr. 4.4 skyrių), dozę galima sumažinti iki pradinės 115 mg/m² du kartus per parą dozės. Visos paros dozės turėtų būti suapvalinamos iki artimiausios 25 mg dozės ir padalijamos į dvi lygias arba beveik lygias dozes (žr. 1 lentelę).

Vėmimo ir (arba) viduriavimo, sukeliančių dehidrataciją arba kūno svorio mažėjimą, prevencija arba gydymas

Galima apsvarstyti vėmimo ir (arba) viduriavimo prevenciją arba gydymą antiemetiku ir (arba) viduriavimą slopinančiu vaistiniu preparatu (žr. 4.4 skyrių).

Dozės koregavimas pacientams, kurie jau vartoja vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių (žr. 4.5 skyrių)

Įtraukiant lonafarnibą į esamą gydymo režimą, į kurį įeina vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorius, gali reikėti sumažinti pradinę lonafarnibo dozę. Jeigu bus nutrauktas kartu vartojamo vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriaus vartojimas, lonafarnibo dozę galima padidinti (dozės apskaičiuojamos pagal kūno paviršiaus plotą).

Dozės koregavimas pacientams, kuriems nustatytas disfunkcinis CYP3A4 polimorfizmas

Pacientui paskirtą lonafarnibo paros dozę reikia sumažinti 50 proc., o sumažintą paros dozę padalyti į dvi lygias dalis. Kiekvieną dozę reikia suapvalinti iki artimiausios 25 mg didesnės dozės. Taikomas dozavimo režimas: 25 mg du kartus per parą, 50 mg du kartus per parą arba 75 mg du kartus per parą. Pacientai, kurių paros dozė sumažinta iki 50 mg (25 mg du kartus per parą), turi sumaišyti 50 mg lonafarnibo kapsulės turinį su 10 ml apelsinų sulčių, kad gautų tinkamą dozę. Vartojama tik pusė (5 ml) 10-ml mišinio (žr. 6.6 skyrių). Rekomenduojama stebėti QTc.

Dozės koregavimas pacientams, kuriems dėl chirurginės procedūros reikia parenteriniu būdu vartojamo midazolamo

Vienalaikis midazolamo vartojimas yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). Pacientai, kuriems dėl chirurginės procedūros reikia parenteriniu būdu vartojamo midazolamo, turi 14 dienų iki midazolamo vartojimo ir 2 dienoms po midazolamo vartojimo nutraukti gydymą lonafarnibu.

Specifinė sąveika su maisto produktais ir gėrimais

Lonafarnibo negalima vartoti kartu su maisto produktais ir sultimis, kurių sudėtyje yra greipfrutų, spanguolių, granatų arba aitriųjų apelsinų, kitaip vadinamų rūgščiaisiais ar karčiaisiais apelsiniais (pvz., apelsinų marmelado) (žr. 4.5 skyrių). Lonafarnibą vartojant su maisto produktais arba gėrimais, kurių sudėtyje yra šių vaisių arba jų sulčių, gali sustiprėti su lonafarnibu siejamos nepageidaujamos reakcijos.

Ypatingos populiacijos

Pacientai, kuriems sutrikusi kepenų veikla

Pacientams, kuriems nustatytas lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas (atitinkamai A ar B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), dozės koreguoti nereikia. Lonafarnibas kontraindikuotinas pacientams, kuriems nustatytas sunkus kepenų veiklos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, kuriems sutrikusi inkstų veikla

Lonafarnibo tyrimų su pacientais, kuriems sutrikusi inkstų veikla, neatlikta. Kadangi su šlapimu iš organizmo pašalinama tik nedidelė lonafarnibo ir metabolito HM21 dalis, pacientams, kuriems sutrikusi inkstų veikla, dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Suaugusiesiems ir 12 mėnesių ir vyresniems vaikams taikomas toks pat dozavimas.

Lonafarnibo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 12 mėnesių neištirti. Duomenų nėra (žr. 5.1 skyrių).

Vartojimo metodas

Lonafarnibas skirtas vartoti per burną. Kapsulę reikia nuryti visą. Kapsulės negalima kramtyti. Kiekviena vaisto dozė vartojama su maistu.

Pacientams, kurie negali nuryti visos kapsulės, rekomenduojama kapsulės turinį sumaišyti su apelsinų sultimis, kaip nurodyta 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai ar bet kuriai kitai farneziltransferazės klasės medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai

Vienalaikis vartojimas su stipriais CYP3A inhibitoriais (žr. 4.5 skyrių)

Vienalaikis vaistinių preparatų, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A4, kaip antai midazolamas, atorvastatinas, lovastatinas ir simvastatinas, vartojimas (žr. 4.2, 4.4 ir 4.5 skyrius)

Pacientai, kuriems diagnozuotas sunkus kepenų veiklos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) (žr. 5.2 skyrių)

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Amžius gydymo pradžioje

Gydymą lonafarnibu reikia pradėti kuo greičiau, kai tik nustatoma diagnozė. Iš klinikinių duomenų matyti, kad numatomas išgyvenamumas, kai *Hutchinson–Gilford* progerijos sindromu (HGPS) sergančių pacientų gydymas lonafarnibu pradedamas nuo 10 metų ar vyresnio amžiaus, yra mažesnis, palyginti su pacientais, kurie buvo pradėti gydyti jaunesnio amžiaus (žr. 5.1 skyrių).

Vyresnio amžiaus pacientams gydymą lonafarnibu reikia pradėti proporcingai atsižvelgiant į šalutinį poveikį (t. y. vėmimą, pykinimą ir viduriavimą) pirmuosius kelis gydymo mėnesius.

Su virškinimo traktu susijusios nepageidaujamos reakcijos ir dehidracija

Gauta pranešimų apie elektrolitų pusiausvyros sutrikimus (hipermagnezėmiją, hipokalemiją, hiponatremiją) (žr. 4.8 skyrių). Reikia atidžiai stebėti pacientui pasireiškiančių su virškinimo traktu susijusių nepageidaujamų reakcijų sunkumą, ypač pirmuosius 4 gydymo mėnesius. Pasireiškus su virškinimo traktu susijusioms nepageidaujamoms reakcijoms, reikia nuolat stebėti paciento svorį, kalorijų ir skysčių kiekio suvartojimą. Kai kuriais atvejais nuolatinis viduriavimas gali sukelti hipovolemiją. Ją reikia gydyti infuzijomis arba *per os*.

Viduriuojančius pacientus, kurie gydomi vaistu nuo viduriavimo loperamidu, reikia stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų, susijusių su padidėjusiu loperamido poveikiu (žr. 4.5 skyrių).

Pacientai, kuriems dėl chirurginės procedūros reikia parenteriniu būdu vartojamo midazolamo

Vienalaikis lonafarnibo ir midazolamo vartojimas yra kontraindikuotinas, nes jis didina itin stiprios sedacijos ir kvėpavimo slopinimo riziką (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). Pacientams, kuriems dėl chirurginės

procedūros anestezijai reikia midazolamo, gydymą lonafarnibu reikia nutraukti 14 dienų prieš parenterinį midazolamo vartojimą ir 2 dienas po jo.

Sutrikusi kepenų veikla

Gauta pranešimų apie padidėjusį kepenų fermentų, kaip antai aspartato aminotransferazės ar alanino aminotransferazės, aktyvumą (žr. 4.8 skyrių). Kepenų veiklos sutrikimo požymius ir simptomus reikia vertinti nuolat. Kepenų funkciją reikia vertinti kasmet arba pasireiškus naujų arba sunkėjančių kepenų veiklos sutrikimo požymių arba simptomų.

Nefrotoksiškumas

Lonafarnibas sukėlė nefrotoksinį poveikį žiurkėms. Joms atsirado klinikinės chemijos ir urinalizės rodiklių pokyčių, kai vaistinio preparato ekspozicija plazmoje buvo maždaug tokia pati, kaip ir vartojant žmonėms skirtą vaistinio preparato dozę (žr. 5.3 skyrių). Sutrikusios inkstų veiklos požymius ir simptomus reikia vertinti nuolat. Inkstų funkciją reikia vertinti kasmet arba pasireiškus naujų arba sunkėjančių su inkstų disfunkcija susijusių požymių ar simptomų.

Toksinis poveikis tinklainei

Beždžionėms lonafarnibas, kurio ekspozicija plazmoje buvo panaši į žmogaus vaistinio preparato dozę, sukėlė nuo tinklainės lazdelių priklausomą nedidelio šviesos intensyvumo regėjimo blogėjimą (žr. 5.3 skyrių). Gydymo metu pasireiškus naujų regėjimo sutrikimų, reikia kasmet atlikti oftalmologinį vertinimą.

Vienalaikis vidutinio stiprumo ir stiprių CYP3A induktorių vartojimas

Vienu metu vartojant vidutinio stiprumo ir stiprius CYP3A induktorius gali sumažėti lonafarnibo veiksmingumas, todėl tokių preparatų reikia vengti (žr. 4.5 skyrių).

Vienalaikis CYP3A inhibitorių vartojimas

Vienu metu vartoti lonafarnibą ir stiprius CYP3A inhibitorius draudžiama (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Vienalaikis silpnų CYP3A induktorių vartojimas

Tuo pat metu vartojant silpnus CYP3A induktorius, gali sumažėti lonafarnibo veiksmingumas, todėl jų reikia vengti. Jeigu jų vartojimas neišvengiamas, lonafarnibo dozės koreguoti nereikia (žr. 4.5 skyrių).

Asmenys, kuriems nustatytas disfunkcinis CYP3A4 polimorfizmas

Asmenys, kuriems nustatytas disfunkcinis CYP3A4 polimorfizmas, turi pradėti gydymą nuo 50 proc. nurodytos dozės. Būtina stebėti QTc intervalą (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Kiti progeroidiniai sindromai

Manoma, kad lonafarnibas nebūtų veiksmingas gydant progeroidinius sindromus, kuriuos sukelia kitų nei *LMNA* arba *ZMPSTE24* genų mutacijos ir laminopatijos, nesusijusios su į progeriną panašių baltymų kaupimusi. Manoma, kad lonafarnibas nebūtų veiksmingas gydant šiuos progeroidinius sindromus: *Werner* sindromas, *Bloom* sindromas, *Rothmund–Thomson* sindromas, *Cockayne* sindromas, *kseroderma pigmentosum*, trichotiodistrofija ir telangiektazinė ataksija.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Vienoje Zokinvy dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Lonafarnibą metabolizuoja CYP3A4 ir 3A5, taip pat jis yra vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius. Taigi jis automatiškai slopina jo metabolizmą. Vartojus kartotines lonafarnibo dozes (75 mg du kartus per parą 6 dienas), nustatytas C_{max} padidėjimas maždaug 4 kartais, palyginti su viena lonafarnibo doze (75 mg). Remiantis C_{max} ir AUC vertėmis, nustatytas veikliosios medžiagos kaupimasis esant pusiausvyrinei koncentracijai. Šiek tiek mažiau tai buvo būdinga ir pagrindiniam lonafarnibo metabolitui.

Lonafarnibas kaip veikiamas vaistinis preparatas

Stiprūs CYP3A inhibitoriai

Kai lonafarnibas buvo skiriamas kartu su stipriu CYP3A inhibitoriumi ketokonazolu sveikiems suaugusiems tiriamiesiems, ketokonazolas (200 mg 5 dozėmis) padidino lonafarnibo (vienos 50 mg dozės) maksimalią koncentraciją (C_{max}) 3,7 karto, plotą po kreive (AUC) – 5,3 karto. Dėl to gali padidėti nepageidaujamų reakcijų rizika. Todėl vienalaikis lonafarnibo ir stiprių CYP3A inhibitorių vartojimas kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).

Vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriai

Kai flukonazolas (200 mg kartą per parą 4 dienas), vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius, įtraukiamas į kartotinių dozių lonafarnibo režimą (75 mg du kartus per parą 6 dienas, tada vartojama kartu su flukonazolu 4 dienas), lonafarnibo ekspozicijos skirtumai nėra laikomi kliniškai reikšmingais (C_{max} nepakito, o AUC sumažėjo 1,2 karto). Įtraukus į režimą vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorių, papildomo slopinimo, palyginti su automatinio slopinimo poveikiu po kartotinių lonafarnibo dozių vartojimo. Tačiau įtraukiant lonafarnibą į esamą režimą, į kurį įeina vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorius, reikia imtis atsargumo priemonių ir gali reikėti sumažinti pradinę dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Silpni CYP3A inhibitoriai

Vaistinio preparato sąveikos su silpnu CYP3A inhibitoriumi tyrimų neatlikta. Manoma, kad dozės koreguoti nebūtina. Vis dėlto, jei tuo pat metu vartojamas silpnas CYP3A inhibitorius sukelia nuolatinį toksiškumą, lonafarnibo dozę reikia 50 proc. sumažinti ir rekomenduojama stebėti QTc (žr. 4.2 ir 6.6 skyrius).

Stiprūs CYP3A induktoriai

Išgėrus vieną 50 mg lonafarnibo dozę (ir vieną 100 mg ritonaviro dozę), po to vartojant 600 mg rifampino kartą per parą 8 dienas, lonafarnibo C_{max} sumažėjo 12,5 karto, o AUC – 50 kartų, palyginti su atskirai vartojamu rifampinu sveikų suaugusių tiriamųjų organizme. Nėra jokių veiksmingumo duomenų, kurie patvirtintų, kad lonafarnibas išlieka veiksmingas, kai vartojamas kartu su stipriu CYP3A induktoriumi. Todėl reikia vengti vienalaikio lonafarnibo ir stipraus CYP3A induktoriaus vartojimo ir ieškoti gydymo alternatyvų (žr. 4.4 skyrių).

Vidutinio stiprumo CYP3A induktoriai

Sąveikos su vidutinio stiprumo CYP3A induktoriumi tyrimų neatlikta. Veiksmingumo duomenų, kurie patvirtintų, kad kartu su vidutinio stiprumo CYP3A induktoriumi vartojamas lonafarnibas išlieka veiksmingas, nėra. Todėl reikia vengti vienalaikio lonafarnibo ir vidutinio stiprumo CYP3A induktoriaus vartojimo ir ieškoti gydymo alternatyvų (žr. 4.4 skyrių).

Silpni CYP3A induktoriai

Sąveikos su silpnu CYP3A induktoriumi tyrimų neatlikta. Veiksmingumo duomenų, kurie patvirtintų, kad kartu su silpnu CYP3A induktoriumi vartojamas lonafarnibas išlieka veiksmingas, nėra. Todėl

reikia vengti vienalaikio lonafarnibo ir silpno CYP3A induktoriaus vartojimo ir ieškoti gydymo alternatyvų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Jeigu vienalaikis vartojimas su silpnu CYP3A induktoriumi neišvengiamas, reikia išlaikyti dabartinę lonafarnibo dozę. Jeigu paciento būklė nepablogėjo tiek, kad reiktų grįžti prie palaikomosios 150 mg/m² du kartus per parą dozės, reikia toliau pagal numatytą grafiką didinti suplanuotą vaisto dozę.

Maisto produktai ir sultys, kurie veikia lonafarnibo metabolizmą

Greipfrutai, spanguolės, granatai ir aitriniai apelsinai, kitaip vadinami rūgščiaisiais ar karčiaisiais apelsiniais (pvz., apelsinų marmeladas), slopina CYP3A sistemą. Vartojant lonafarnibą, reikia vengti maisto produktų arba sulčių, kurių sudėtyje yra šių vaisių (žr. 4.2 skyrių).

Lonafarnibas kaip veikiantis vaistinis preparatas

CYP3A4 substratai

Lonafarnibas yra CYP3A4 inhibitorius. Kai lonafarnibas buvo skiriamas kartu su CYP3A4 substratu midazolamu sveikiems suaugusiems tiriamiesiems, kartotinės lonafarnibo dozės (100 mg du kartus per parą 5 dienas iš eilės) padidino midazolamo (vienos 3 mg geriamosios dozės) C_{max} 2,8 karto ir AUC 7,4 karto. Dėl šios sąveikos didėja itin stiprios sedacijos ir kvėpavimo slopinimo rizika. Todėl vienalaikis lonafarnibo ir midazolamo vartojimas kontraindikuotinas (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

Loperamidas

Kai lonafarnibas sveikų suaugusių tiriamųjų buvo vartojamas kartu su loperamidu, vartojant kelias lonafarnibo dozes (100 mg du kartus per parą 5 dienas iš eilės) loperamido (vienkartinė 2 mg geriamoji dozė) C_{max} padidėjo 3,1 karto, o AUC – 4,0 karto. Loperamido dozė turėtų neviršyti 1 mg per parą (žr. 4.4 skyrių). Jeigu pacientui per parą skiriama daugiau kaip 1 mg loperamido, dozė reikia iš lėto didinti laikantis atsargumo priemonių, kurių reikia viduriavimui gydyti.

CYP2C19 substratai

Kai sveiki suaugę tiriamieji lonafarnibą vartojo kartu su CYP2C19 substratu omeprazolu, kelių lonafarnibo dozių (75 mg du kartus per parą 5 dienas iš eilės) vartojimas lėmė omeprazolo (viena 40 mg geriamoji dozė) C_{max} padidėjimą 28 proc., o AUC – 60 proc. Šiuo laikotarpiu reikia stebėti, ar vaistinius preparatus, kurie yra CYP2C19 substratai, vartojantiems pacientams nepasireiškia galimos nepageidaujamos reakcijos, ir prireikus koreguoti dozę.

MATE1 ir MATE2-K

Remiantis *in vitro* tyrimų duomenimis, esant klinikiniu požiūriu reikšmingai didžiausiai sisteminei koncentracijai lonafarnibas yra MATE1 ir MATE2-K inhibitorius ir gali paskatinti klinikiniu požiūriu reikšmingą sąveiką. Šiuo metu vienintelis nustatytas klinikiniu požiūriu reikšmingas MATE1 ir MATE2-K substratas yra metforminas. Reikia vengti vienalaikio metformino ir lonafarnibo vartojimo. Jeigu metforminą vartoti būtina, gydytojai praktikai turi atidžiai stebėti, ar pacientui nepasireiškia sąveika su lonafarnibu.

P-glikoproteino substratai

Kai sveiki suaugę tiriamieji lonafarnibą vartojo kartu su P-glikoproteino substratu feksofenadinu, kelių lonafarnibo dozių (100 mg du kartus per parą 5 dienas iš eilės) vartojimas lėmė feksofenadino (viena 180 mg geriamoji dozė) C_{max} padidėjimą 21 proc., o AUC – 24 proc. Kai lonafarnibas vartojamas kartu su P-glikoproteino substratais (pvz., digoksinu, dabigatranu) ir minimalūs koncentracijos pokyčiai gali sukelti sunkų arba gyvybei pavojingą toksinį poveikį, reikia stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamos reakcijos, ir pagal patvirtintą preparato ženklinimą sumažinti P-glikoproteino substrato dozę.

OCT1 substratai

Iš *in vitro* tyrimų duomenų matyti, kad esant klinikiniu požiūriu reikšmingoms sisteminiams koncentracijoms lonafarnibas yra OCT1 inhibitorius. Vis dėlto šio reiškinio klinikinė reikšmė šiuo metu nežinoma.

Geriamieji kontraceptikai

Tyrimų, kuriuose būtų vertinama tuo pat metu vartojamo lonafarnibo ir geriamųjų kontraceptikų sąveika, neatlikta. Gydomo Zokinvy laikotarpiu ir bent 1 savaitę po paskutinės dozės suvartojimo vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones (žr. 4.6 skyrių).

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys ir vyrų bei moterų kontracepcija

Gydymo Zokinvy laikotarpiu ir bent 1 savaitę po paskutinės dozės suvartojimo vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones. Gydomo Zokinvy laikotarpiu ir bent 3 mėnesius po paskutinės dozės suvartojimo vyrai, kurių partnerės pasižymi reprodukcinio potencialu, turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Zokinvy poveikis kontraceptiniams steroidams nebuvo tiriamas. Jeigu kontracepcijai vartojami sisteminio poveikio steroidai, būtina papildomai naudoti barjerinę priemonę.

Nėštumas

Duomenų apie lonafarnibo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Lonafarnibo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar lonafarnibo išsiskiria į motinos pieną. Atlikus tyrimus su gyvūnais, nustatyta, kad lonafarnibo išsiskiria į pieną (daugiau žr. 5.3 skyriuje). Pavojaus žindomiems naujagimiams (kūdikiams) atmesti negalima.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą lonafarnibu.

Vaisingumas

Duomenų apie lonafarnibo poveikį žmonių vaisingumui nėra. Atliekant tyrimus su gyvūnais, lonafarnibas sukėlė patinų ir patelių reprodukcinės sistemos ir rezorbcijos pokyčių (žr. 5.3 skyrių). Galimas lonafarnibo poveikis žmonių vaisingumui šiuo metu nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Lonafarnibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Vartojant lonafarnibą, gali pasireikšti nuovargis (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo charakteristikų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra vėmimas (86 proc.), viduriavimas (78 proc.), padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (64 proc.), padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (50 proc.), sumažėjęs apetitas (41 proc.), pykinimas (38 proc.), pilvo skausmas (35 proc.), nuovargis (29 proc.), sumažėjęs svoris (27 proc.), vidurių užkietėjimas (18 proc.) ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija (11 proc.). Dauguma nepageidaujamų reakcijų pasireiškė per pirmas 4 savaites nuo gydymo pradžios ir tęsiant gydymą jų nuolat mažėjo.

Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos yra padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (3,6 proc.), padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (3,6 proc.), cerebrinė išemija (3,2 proc.), pireksija (1,6 proc.) ir dehidratacija (1,6 proc.).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Klinikiniuose tyrimuose nustatytos nepageidaujamos reakcijos 3 lentelėje nurodytos pagal organų sistemų klases ir rekomenduojamus terminus. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažna ($\geq 1/10$), dažna (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažna (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reta (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reta ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos nurodomos pagal dažnį mažėjimo tvarka kiekvienoje sisteminėje organų klasėje.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

| Organų sistemų klasė | Labai dažna | Dažna |
|--|---|--|
| Infekcijos ir infestacijos | Viršutinių kvėpavimo takų infekcija | Infekcija Rinitas Gastroenteritas Gripas Burnos pustulės Perianalinis abscesas Pneumonija Sinusitas |
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai | Sumažėjęs hemoglobino kiekis | Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai | Sumažėjęs apetitas Sumažėjęs kūno svoris | Dehidratacija Hipermagnezemia Hipokalemija Hipoalbuminemia Hiponatremija |
| Psichikos sutrikimai | | Slogi nuotaika |
| Nervų sistemos sutrikimai | | Smegenų išemija Galvos skausmas Svaigulys Parestezija |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai | | Kosulys Kraujavimas iš nosies Gerklų ir burnos bei ryklės skausmas Nosies užgulimas |
| Virškinimo trakto sutrikimai | Vėmimas Viduriavimas Pykinimas Pilvo skausmas ^a Vidurių užkietėjimas | Dujų kaupimasis Kolitas Dispepsija Gastritas Kraujavimas iš apatinio virškinimo trakto |
| Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai | Padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas Sumažėjęs bikarbonato kiekis kraujyje | Sumažėjęs kreatinino kiekis kraujyje |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | | Bėrimas Niežėjimas Odos išsausėjimas Odos hiperpigmentacija |
| Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai | | Raumenų ir skeleto skausmas Nugaros skausmas Galūnių skausmas |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Nuovargis | Karščiavimas Skausmas krūtinės srityje Šaltkrėtis |
| Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos | | Danties lūžis |

^a Pilvo skausmas apima pilvo skausmą ir viršutinės pilvo dalies skausmą.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta, buvo virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos (vėmimas [85,7 proc.], viduriavimas [77,8 proc.], pykinimas [38,1 proc.]). Iš pacientų, kuriems pasireiškė su gydymu susijęs vėmimas, 29 pacientams (53,7 proc.) buvo diagnozuotas 1 laipsnio vėmimas (vėmimas, dėl kurio intervencinių priemonių nereikėjo imtis), o 25 (46,3 proc.) – 2 laipsnio vėmimas (vėmimas, dėl kurio buvo būtina ambulatorinė intraveninė hidratacija; medicininė intervencija). Iš pacientų, kuriems pasireiškė su gydymu susijęs pykinimas, 23 pacientams (95,8 proc.) buvo diagnozuotas 1 laipsnio pykinimas (apetito praradimas nekeičiant mitybos įpročių), o 1 pacientui (4,2 proc.) – 2 laipsnio pykinimas (sumažėjęs maisto suvartojimo per burną kiekis, neprarandant daug svorio, dehidratacija arba netinkama mityba). Per pirmus 4 gydymo tyrimo „ProLon1“ mėnesius vėmimas pasireiškė 19 pacientų (67,9 proc.), o pykinimas – 10 pacientų (35,7 proc.). Iki gydymo pabaigos 4 pacientams (14,3 proc.) prirėkė antiemetikų arba vaistų nuo pykinimo (žr. 4.4 skyrių). Iš viso 4 pacientai nutraukė gydymą, daugiausia dėl pykinimo arba vėmimo.

Daugumai pacientų, kuriems pasireiškė su gydymu susijęs viduriavimas (maždaug 94 proc.), šis viduriavimas buvo nesunkus arba vidutinio sunkumo: 38 pacientai (77,6 proc.) nurodė 1 laipsnio viduriavimą (tuštinimusi skaičiaus padidėjimas iki ne daugiau kaip 4 per parą, palyginti su gydymo pradžia), o 8 pacientai (16,3 proc.) nurodė su gydymu susijusį 2 laipsnio viduriavimą (tuštinimusi skaičiaus padidėjimas iki 4–6 per parą, palyginti su gydymo pradžia; instrumentinių kasdienės veiklos funkcijų ribojimas). 3 pacientai (6,1 proc.) pranešė apie 3 laipsnio viduriavimą (tuštinimusi skaičiaus padidėjimas iki 7 ar daugiau kartų per parą, palyginti su gydymo pradžia; indikuotinas hospitalizavimas; didelis ostomijos išėigos padidėjimas, palyginti su gydymo pradžia; kasdienių savirūpos funkcijų ribojimas). Per pirmus 4 gydymo tyrimo „ProLon1“ mėnesius viduriavo 23 pacientai (82,1 proc.); iki gydymo pabaigos – 3 pacientai (10,7 proc.). Dvylika pacientų (42,9 proc.) buvo gydomi loperamidu.

Elektrolitų pusiausvyros sutrikimai

4 pacientai (6,3 proc.) patyrė elektrolitų pusiausvyros sutrikimų (hipermagnezemia, hipokalemija, hiponatremija). Iš 2 pacientų, kuriems pasireiškė hipermagnezemia, 2 pacientams (100 proc.) nustatyta 1 laipsnio hipermagnezemia (vertė nuo didesnės už viršutinę normos ribą [VNR] iki 3,0 mg/dl; nuo didesnės už VNR iki 1,23 mmol/l). Iš 2 pacientų, kuriems pasireiškė hipokalemija, 1 pacientui (50 proc.) išsivystė 1 laipsnio hipokalemija (vertė nuo mažesnės už apatinę normos ribą [ANR] iki 3,0 mmol/l), o 1 pacientui (50 proc.) – 3 laipsnio hipokalemija (nuo < 3,0 iki 2,5 mmol/l; indikuotina hospitalizacija). Iš 1 paciento, kuriam buvo diagnozuota hiponatremija, 1 pacientui (100 proc.) pasireiškė 1 laipsnio hiponatremija (vertė nuo mažesnės už ANR iki 130 mmol/l). Dehidrataciją patyrė 3 pacientai (4,8 proc.). Iš 3 pacientų, kuriems pasireiškė dehidratacija, 1 pacientui (33,3 proc.) diagnozuota 1 laipsnio dehidratacija (poreikis didinti geriamųjų skysčių kiekį; gleivinės išsausėjimas; sumažėjęs odos turgoras), o 2 pacientams (66,7 proc.) – 2 laipsnio dehidratacija (poreikis leisti skysčius į veną).

Padidėjęs aminotransferazių aktyvumas

Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas nustatytas 14 tyrimo „ProLon1“ pacientų (50 proc.). Iš pacientų, kurių alanino aminotransferazės aktyvumas padidėjo, 11 pacientų (78,6 proc.) nustatytas 1 laipsnio padidėjimas (nuo didesnės nei VNR vertės iki 3,0 x VNR, jeigu gydymo pradžioje vertė buvo normali; 1,5–3,0 x nuo gydymo pradžios vertės, jei gydymo pradžioje vertė buvo nenormali), 1 pacientui (7,1 proc.) nustatytas 2 laipsnio padidėjimas (nuo > 3,0 iki 5,0 x VNR, jeigu gydymo pradžioje vertė buvo normali; nuo > 3,0 iki 5,0 x gydymo pradžios vertės, jei gydymo pradžioje vertė buvo nenormali), o 2 pacientams (14,3 proc.) – 3 laipsnio padidėjimas (nuo > 5,0 iki 20,0 x VNR, jeigu gydymo pradžioje vertė buvo normali; nuo > 5,0 iki 20,0 x gydymo pradžios vertės, jei gydymo pradžioje vertė buvo nenormali).

Nustatyta, kad 18 „ProLon1“ tyrimo pacientų (64,3 proc.) kraujyje padidėjo aspartato aminotransferazės aktyvumas. Iš šių pacientų 17 pacientų (94,4 proc.) nustatytas 1 laipsnio padidėjimas (nuo didesnės nei VNR vertės iki 3,0 x VNR, jeigu gydymo pradžioje vertė buvo normali; 1,5–3,0 x nuo gydymo pradžios vertės, jei gydymo pradžioje vertė buvo nenormali), o 1 pacientui (5,6 proc.) nustatytas 3 laipsnio padidėjimas (nuo > 5,0 iki 20,0 x VNR, jeigu gydymo pradžioje vertė

buvo normali; nuo > 5,0 iki 20,0 x gydymo pradžios vertės, jeigu gydymo pradžioje vertė buvo nenormali).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Ūmaus perdozavimo atveju, pagal kliniškes indikacijas reikia taikyti pagalbinę medicinę priežiūrą, įskaitant skysčių kiekio atkūrimą, kad būtų išvengta elektrolitų pusiausvyros sutrikimo, ir atidžiai stebėti gyvybinius požymius. Lonafarnibo priešnuodžio, kurį būtų galima vartoti perdozavus, nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistai, įvairūs virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistai, ATC kodas – A16AX20.

Veikimo mechanizmas

Lonafarnibas yra ligos eigą modifikuojanti medžiaga, kuri neleidžia vykti farnezilinizacijai ir taip sumažina netipiško baltymo progerino ir į progeriną panašių baltymų kaupimąsi ląstelės vidinėje branduolio membranoje. Taip išlaikomas ląstelių vientisumas ir palaikoma normali funkcija. Progerino ir į progeriną panašių baltymų kaupimasis stambiuųjų kraujagyslių sienelių ląstelėse sukelia uždegimą ir fibrozę.

Kliniškinis veiksmingumas ir saugumas

Lonafarnibo kliniškinis veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami dviejuose 2 fazės tyrimuose („ProLon1“ ir „ProLon2“). Abu tyrimai buvo vienacentriai, atvirieji, vienos šakos tyrimai, kuriuose buvo vertinamas lonafarnibo veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems diagnozuotas genetiniais tyrimais patvirtintas HGPS arba apdorojimo stokos progeroidinė laminopatija. Analizė atlikta šiuos tyrimus sujungus į bendrą analizę, siekiant įvertinti lonafarnibu gydytų ir lonafarnibu negydytų HGPS sergančių pacientų išgyvenamumo skirtumus. Išgyvenamumo analizės buvo atliekamos 1, 2 ir 3 metais, priklausomai nuo lonafarnibo monoterapijos tyrimo „ProLon1“ arba tyrimo „ProLon2“ laikotarpio, remiantis pagrindiniais organizmo būklės rodikliais nuo 2021 m. rugpjūčio 1 d. (paskutinis stebėjimo vizitas).

Tyrimo „ProLon1“ dalyvavo 28 pacientai (26 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas klasikinis HGPS, 1 pacientas, kuriam buvo diagnozuotas neklasikinis HGPS, ir 1 pacientas, kuriam buvo diagnozuota progeroidinė laminopatija, lydima *LMNA* heterozigotinės mutacijos, dėl kurios kaupėsi į progeriną panašus baltymas). Pacientai vartojo lonafarnibą 24–30 mėnesių. Pacientai pradėjo gydymą lonafarnibu 115 mg/m² doze du kartus per parą. Po 4 gydymo mėnesių pacientams, kurie toleravo gydymą, dozė buvo padidinta iki 150 mg/m² du kartus per parą. Iš 28 gydytų pacientų į išgyvenamumo vertinimą buvo įtraukti 27 HGPS sergantys pacientai (16 moterų ir 11 vyrų). 27 pacientų amžiaus mediana pradėdant gydymą buvo 7,5 metų (intervalas: nuo 3 iki 16 metų). Tyrimo pradžioje visi pacientai buvo jaunesni nei 18 metų.

Tyrimo „ProLon2“ dalyvavo 35 pacientai (34 pacientai, kuriems diagnozuotas klasikinis HGPS, ir 1 pacientas, kuriam diagnozuotas neklasikinis HGPS). Pacientai vartojo lonafarnibą 12–36 mėnesius. Pacientai buvo gydomi lonafarnibu 150 mg/m² doze du kartus per parą. Į išgyvenamumo vertinimą

buvo įtraukti visi 35 gydyti pacientai. Amžiaus mediana gydymo pradžioje buvo 6 metai (intervalas: nuo 2 iki 17 metų). Tyrimo pradžioje visi pacientai buvo jaunesni nei 18 metų.

Iš 63 tyrimuose „ProLon1“ ir „ProLon2“ dalyvavusių pacientų 15 (24 proc.) reikėjo koreguoti vaistinio preparato dozę. Vienas pacientas (2 proc.) pasitraukė iš tyrimo, 11 pacientų (17 proc.) gydymas buvo nutrauktas, 3 pacientams (5 proc.) teko sumažinti vaistinio preparato dozę. 10 pacientų (10 iš 63, 16 proc.) buvo imtasi priemonių dėl virškinimo trakto sutrikimo – žinomo ir dažno lonafarnibo šalutinio poveikio.

Retrospektyvinėje 3 metų trukmės išgyvenamumo analizėje buvo remiamasi 62 HGPS sergančių pacientų (27 anksčiau negydytų tyrimo „ProLon1“ pacientų ir 35 anksčiau negydytų tyrimo „ProLon2“ pacientų), gydomų lonafarnibo monoterapija, duomenimis ir atitinkamų negydytų pacientų, kurie buvo įtraukti į atskirą natūralios istorijos kohortą, duomenimis.

Vidutinė lonafarnibu gydytų HGPS sergančių pacientų gyvenimo trukmė per pirmuosius 3 stebėjimo metus padidėjo vidutiniškai nuo 0,44 iki 0,47 metų (gydymo pradžioje amžius atitinkamai nekoreguotas ir koreguotas). Visgi dėl turimų duomenų nepatikimumo galima manyti, kad ši vertė gali siekti tik 2,4 mėnesio.

Per paskutinį stebėjimo vizitą (t. y. 2021 m. rugpjūčio 1 d.) vidutinė lonafarnibu gydytų HGPS sergančių pacientų gyvenimo trukmė buvo padidėjusi vidutiniškai 4,3 metų. Atsižvelgiant į tai, kad duomenų rinkiniuose yra nedaug informacijos, tikroji vertė gali būti tik 2,6 metų. Rezultatus, gautus per paskutinį stebėjimo vizitą, reikia vertinti atsargiai, nes pacientams buvo taikomi ir kiti (galimai naudingi) gydymo metodai.

Išgyvenamumo analizės santrauka pateikta 4 lentelėje.

4 lentelė. Hutchinson–Gilford progerijos sindromu sergančių pacientų (lonafarnibo grupės ir išorinės natūralios istorijos kohortos) išgyvenamumo analizės santrauka

| | RMST* skirtumas metais (95 proc. PI) | Rizikos santykis* (95 proc. PI) |
|--|---|---|
| 3 metų stebėjimo vizitas | 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 |
| Paskutinis stebėjimo vizitas (2021 m. rugpjūčio 1 d.) | 4,338 (2,551, 6,126) P1 + P2 | 0,28 (0,154, 0,521) P1 + P2 |
| 2 metų stebėjimo vizitas | 0,237 (0,074, 0,401) P1 + P2 | 0,29 (0,097, 0,838) P1 + P2 |
| 1 metų stebėjimo vizitas | 0,094 (0,034, 0,154) P1 + P2 | 0,20 (0,054, 0,732) P1 + P2 |

PI = pasikliautinis intervalas; P1 = „ProLon1“; P2 = „ProLon2“; RMST = ribota vidutinė išgyvenimo trukmė

Tyrimo „ProLon1“ dalyvavo 27 pacientai, tyrimo „ProLon2“ – 35 pacientai.

* Įverčiai nustatomi pagal tokią atitiktį: kiekvienam lonafarnibą vartojančiam pacientui atsitiktinės atrankos būdu parinktas tos pačios lyties negydytas pacientas iš to paties žemyno. Lonafarnibą vartoję pacientai buvo nuosekliai lyginami su kitais lonafarnibo grupės pacientais – nuo seniausio gydymo pradžioje iki jauniausio. Gydymo pradžioje lyginamo negydyto paciento amžius buvo toks pat kaip ir lonafarnibą vartojančio paciento. Jei anksčiau negydytam pacientui buvo taikomas ilgesnis stebėjimas nei lyginamam lonafarnibu gydytam pacientui, šis stebėjimas buvo cenzūruojamas pagal lonafarnibu gydyto paciento stebėjimo trukmę. Atliekant RMST ir Cox proporcinės rizikos regresijos analizę pagal rizikos santykį, stratifikacijos veiksniai buvo lytis ir žemynas, kovariatas – amžius gydymo pradžioje.

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią preparato charakteristikų santrauką.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Absolūtus biologinis įsisavinamumas nevertintas. Lonafarnibas absorbuojamas per burną. Laiko iki didžiausios koncentracijos (t_{max}) mediana buvo 2–4 valandos. Sveikiems savanoriams paskyrus kelias lonafarnibo dozes (po 100 mg du kartus per parą 5 dienas), vidutinė didžiausia koncentracija, nustatyta praėjus vidutiniškai 4 val. (2–5 val. intervalu), buvo 964 ng/ml.

Sveikiems savanoriams išgėrus vieną 75 mg lonafarnibo dozę (visą sveiką kapsulę), ekspozicija buvo lyginama su ekspozicija, kuri susidaro išgėrus vieną 75 mg lonafarnibo kapsulės turinį, sumaišytą su apelsinų sultimis (kapsulės turinio maišymo su apelsinų sultimis instrukcijos pateiktos 6.6 skyriuje). Kai kapsulės turinys buvo maišomas su apelsinų sultimis, lonafarnibo C_{max} sumažėjo 9 proc., o AUC – 8 proc., palyginti su rodikliais po visos sveikos kapsulės suvartojimo.

Sveikiems savanoriams išgėrus vieną 100 mg lonafarnibo dozę, maistas sumažino lonafarnibo absorbiciją, o *per os* santykinis biologinis įsisavinamumas pavalgis, palyginti su tuščiu skrandžiu, buvo 48 proc. ir 77 proc., remiantis atitinkamai C_{max} ir AUC. Sveikiems suaugusiems tiriamiesiems vartojant kelias per parą lonafarnibo dozes su maistu, vaisto biologinis įsisavinamumas reikšmingai nekito ir tarp tiriamųjų kintamumas buvo mažesnis (~16 proc.).

Sveikų savanorių organizme kaupimosi santykis pagal AUC_{TAU}/AUC_{0-12} siekia 4,46, o pagal C_{max} – 3,36.

Žymus preparato koncentracijų kitimas vieno paciento kraujyje: C_{max} – 20,79 proc., AUC_{TAU} – 21,13 proc.; o kitimas tarp pacientų: C_{max} – 36,92 proc., AUC_{TAU} – 50,75 proc.

Pasiskirstymas

Esant 0,5–40 mikrogramų/ml koncentracijai, lonafarnibo junginysis prie plazmos baltymų *in vitro* siekė ≥ 99 proc. Kraujo ir plazmos santykis buvo 0,992 ir 1,56.

Lonafarnibo farmakokinetika priklauso nuo laiko. Palyginus tyrimus su sveikais suaugusiais savanoriais, kurių metu buvo vartojama viena 75 mg lonafarnibo dozė arba po 75 mg lonafarnibo du kartus per parą 5 dienas, nustatyta, kad tariamas lonafarnibo pasiskirstymo tūris sumažėjo 60 proc. (atitinkamai 242 l ir 97,4 l), 5 dienas vartojant po kelias lonafarnibo dozes.

Biotransformacija

Lonafarnibas ekstensyviai metabolizuojamas kepenyse. Lonafarnibas lėmė 50–57 proc. nustatyto plazmos radioaktyvumo. Bendras dviejų dominančių metabolitų lemiamas plazmos radioaktyvumas: HM17 (15,1 proc.) ir HM21 (13,9 proc.), taigi iš viso nustatyta nuo 79 iki 86 proc. plazmos radioaktyvumo struktūra. Bendri metaboliniai keliai buvo oksidacija, dehidrogenacija ir šių dviejų procesų deriniai. Dauguma metabolitų buvo susidarę dėl struktūrinių pokyčių atsišakojusioje lonafarnibo piperidino žiedo srityje.

HM21 yra farmakologiškai aktyvus metabolitas. Geriant po 100 mg lonafarnibo du kartus per parą 5 dienas, didžiausia HM21 koncentracija plazmoje (94,8 ng/ml) susidarė po maždaug 4 valandų (intervalas: 3–6), AUC_{TAU} siekė 864 ng·h/ml. Geriant po 75 mg lonafarnibo du kartus per parą 5 dienas, didžiausia HM21 koncentracija plazmoje, praėjus maždaug 3 valandoms, siekia 82,1 ng/ml (intervalas: 3–5), o AUC_{TAU} – 767 ng·h/ml.

In vitro metabolizmo tyrimai rodo, kad lonafarnibo oksidacinį metabolizmą daugiausia lemia CYP3A4 ir CYP3A5 ir kad lonafarnibas yra *in vivo* jautrus CYP3A4 substratas.

Šlapime ir išmatose buvo rastas ir apibūdintas dvidešimt vienas metabolitas. Nė vienas neapibūdintas metabolitas neatspindėjo daugiau kaip 5 proc. dozės.

Nešikliai

Remiantis *in vitro* tyrimų duomenimis, labiausiai tikėtina, kad lonafarnibas yra P-glikoproteino substratas, o ne BCRP, OCT1, OATP1B1 ir OATP1B3 substratas.

Eliminacija

¹⁴C – absorbcijos, metabolizmo ir ekskrecijos tyrimas, atliktas su sveikais savanoriais jiems suvartojus vienkartinę lonafarnibo dozę, atskleidė, kad dėl vaistinio preparato susidaręs radioaktyvumas daugiausia buvo išskiriamas iš organizmo su išmatomis. Vidutinis suminis radioaktyvumo išskyrimas iš organizmo: 61 proc. pašalinama su išmatomis ir mažiau nei 1 proc. – su šlapimu per ne vėliau kaip 24 valandas po vaisto suvartojimo (atliekant masės pusiausvyros tyrimą, nustatyta maždaug 62 proc. viso radioaktyvumo struktūros).

Lonafarnibo farmakokinetika priklauso nuo laiko. Palyginus tyrimus su sveikais suaugusiais savanoriais nustatyta, kad po vienkartinės 75 mg lonafarnibo dozės arba vartojant 75 mg lonafarnibo du kartus per parą 5 dienas lonafarnibo klirensas 75 proc. sumažėjo (atitinkamai 48,2 l/h ir 12,1 l/h), o $t_{1/2}$ po kelių lonafarnibo dozių, vartojamų 5 dienas, 60 proc. padidėjo (atitinkamai 3,5 h ir 5,6 h).

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų veikla

Lonafarnibo tyrimų su pacientais, kuriems sutrikusi kepenų veikla, neatlikta. Išgėrus vieną 50 mg lonafarnibo dozę ir vieną 100 mg ritonaviro dozę, pacientams, kuriems lengvai ir vidutiniškai sutrikusi kepenų veikla, nustatyta panaši lonafarnibo ekspozicija, palyginti su atitinkama normalia kontroline grupe (asmenimis, kurių kepenų veikla normali). Šie rezultatai rodo, kad pacientams, kuriems nustatytas lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių). Lonafarnibo negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas sunkus kepenų veiklos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių), dėl numatomos saugumo problemos, susijusios su dekompensacija dėl viduriavimo rizikos (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Lonafarnibas (ir, labiausiai tikėtina, HM21) ekstensyviai metabolizuojamas kepenyse. Todėl, suprastėjus kepenų veiklai, labai tikėtina, kad lonafarnibo ekspozicija padidės (poveikis HM21 nežinomas) (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi inkstų veikla

Lonafarnibo tyrimų su pacientais, kuriems sutrikusi inkstų veikla, neatlikta (žr. 4.4 skyrių). Su šlapimu išsiskiria tik nedidelis lonafarnibo ir HM21 kiekis. Todėl manoma, kad inkstų veiklos sutrikimas neturės įtakos lonafarnibo ir HM21 ekspozicijai.

Lytis

Tiriant sveikus savanorius, farmakokinetiniai duomenys po vienos geriamosios 100 mg lonafarnibo dozės leido manyti, kad lonafarnibo ekspozicija (AUC_{0-inf}) moterų organizme yra didesnė (44 proc. didesnė) nei vyrų organizme. Lyties poveikis C_{max} buvo mažesnis (26 proc.), palyginti su AUC_{0-inf} .

Amžius

Tiriant sveikus savanorius, farmakokinetiniai duomenys po vienos geriamosios 100 mg lonafarnibo dozės parodė, kad senyvų tiriamųjų organizme lonafarnibo ekspozicija (AUC_{0-inf}) yra didesnė (65 metų ir vyresnių tiriamųjų organizme didesnė 59 proc.), palyginti su jaunesniais, 18–45 metų tiriamaisiais. Amžiaus poveikis C_{max} buvo mažesnis (27 proc.) nei AUC_{0-inf} .

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Lonafarnibas neturėjo poveikio jūrų kiaulyčių QT ar QTc intervalui, beždžionių elektrokardiogramos (EKG) pokyčių nenustatyta. Vartojant lonafarnibą, esant maždaug vienodoms ekspozicijoms kaip ir žmonėms, pasireiškė nedidelis, izoliuotas poveikis žiurkių elektrokardiogramos (EKG) QT intervalui.

Atliekant iki 1 metų trukmės tyrimus su beždžionėmis, nepavyko nustatyti nepastebėto neigiamo poveikio ribos (NOAEL). 3 mėnesių ir 1 metų toksiškumo tyrimuose su žiurkėmis ir beždžionėmis, vartojusiomis atitinkamai ≥ 30 ir ≥ 10 mg/kg per parą kartotines dozes *per os*, atitinkančias mažesnę

ekspoziciją, nei susidaro žmonėms, nustatytas sisteminis toksiškumas. Nustatyti toksinio poveikio požymiai buvo žiurkių ir beždžionių kaulų čiulplų supresija, toksinis poveikis sėklidėms ir limfoidinis toksiškumas, žiurkių inkstų pokyčiai (vakuolizacija, mineralizacija ir intraderminės inkstų medulos nekrozė), beždžionių viduriavimas ir elektroretinografiniai pokyčiai. 3 mėnesių toksiškumo tyrime su beždžionėmis nedideliame skaičiu beždžionių, kurioms buvo skiriama 60 mg/kg per parą dozė, nustatytas ūmus susirgimas dėl hemoragijos keliuose organuose; tai atitinka ekspoziciją, panašią į susidarantią žmonėms (vartojant 150 mg/m² du kartus per parą). Atliekant toksiškumo tyrimus su beždžionėmis, kurioms buvo skiriama ≥ 40 mg/kg per parą dozė, akių tyrimai parodė tinklainės fotoreceptorių vienos ląstelės nekrozės požymių. 3 mėnesių trukmės stebėjimo tyrime vartojant ≥ 15 mg/kg per parą nustatyta elektroretinografijos rezultatų pokyčių, taip pat esminių skotopinio matymo amplitudės pokyčių vartojant 60 mg/kg per parą dozę, rodančių tinklainės ląstelės sutrikimą ir naktinio matymo pablogėjimą. Lonafarnibo toksinio poveikio akims NOAEL buvo laikoma 20 mg/kg per parą; tai atitinka ekspoziciją, kuri yra panaši į nustatytą žmonėms (vartojant 150 mg/m² du kartus per parą).

Vartojant ≥ 30 mg/kg per parą dozes, lonafarnibas padidino išsimitimo prieš implantaciją ir po jos atvejų skaičių ir sumažino gyvų vaisių skaičių žiurkių patelėms. Vartojant šią dozę, taip pat nustatytas sumažėjęs vaikingos patelės kūno svoris ir mažesnis vaisiaus kūno svoris. Toksiškumo vaikingai patelei ir F1 vadai NOAEL buvo laikoma 10 mg/kg per parą, kai vidutinis ekspozicijos lygis yra mažesnis, nei nustatomas žmonėms vartojant 150 mg/m² du kartus per parą.

Toksinis poveikis reprodukciniam organams nustatytas žiurkių patinams ir beždžionėms. Jis apėmė žiurkių patinų mažesnę sėklidžių ir antisėklidžių svorį, aspermiją, pakitusią spermatogenezę ir spermatogonijų liekanas, vartojant ≥ 90 mg/kg per parą dozę, ir mažesnę beždžionių patinų sėklidžių svorį, vartojant mažiausią tirtą 10 mg/kg per parą dozę. NOAEL arba mažiausia tirta dozė, susijusi su šiuo poveikiu, atitinka mažesnę ekspozicijos vertę, nei nustatoma žmonėms vartojant 150 mg/m² du kartus per parą.

Esant klinikiniu požiūriu reikšmingoms ekspozicijos vėrtėms lonafarnibas pademonstravo teratogeninį potencialą triušiams. Toksinio poveikio vaikingoms patelėms nenustatyta, bet pastebėtas padidėjęs malformacijų dažnis ir vaisiaus skeleto vystymosi pokyčių vartojant mažiausią tirtą 10 mg/kg per parą dozę, atitinkančią mažesnę ekspoziciją, nei nustatyta žmonėms vartojant 150 mg/m² du kartus per parą. Toksinis poveikis vaikingoms patelėms nustatytas vartojant ≥ 40 mg/kg per parą; toksinis poveikis vaikingoms patelėms ir embrionui, įskaitant abortą, pakitusį šlapimą, kūno svorio netekimą, padidėjusius išsimitimo po implantacijos atvejus ir sumažėjusį vaisiaus svorį, nustatytas vartojant 120 mg/kg per parą, o tai atitinka didesnę ekspoziciją, nei nustatoma žmonėms (maždaug 2 ir 25 kartus [atitinkamai] didesnę ekspoziciją, nei nustatoma žmonėms vartojant 150 mg/m² du kartus per parą). Atliekant poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimą su žiurkėmis, lonafarnibas neturėjo nepageidaujamo poveikio F1 ir F2 kartoms. *Per os* suvartotas lonafarnibas išsiskiria į žindančių žiurkių pieną; praėjus 12 val. vidutinis koncentracijos piene ir plazmoje santykis yra 1,5.

Apskritai, remiantis *in vitro* tyrimų rezultatais, įskaitant bakterijų grįžamosios mutacijos analizę ir chromosomų aberacijos tyrimą naudojant žmogaus periferinio kraujo limfocitus, lonafarnibas nekelia susirūpinimo dėl genotoksinio poveikio. Atliekant pelių kaulų mikrobranduolių tyrimą *in vivo*, nustatyta, kad iki 50 ir 60 mg/kg per parą dozėmis (injekcija į pilvaplėvės ertmę) vartojamas lonafarnibas pelių patinų ir patelių organizme nebuvo genotoksiškas. Vis dėlto šios dozės yra mažesnės už klinikiniu požiūriu reikšmingą dozę.

Kancerogeninis lonafarnibo potencialas netirtas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Povidonas
Poloksameras
Kroskarmeliozės natrio druska
Koloidinis bevandenis silicio oksidas
Magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas

Želatina (E 171)
Titano dioksidas
Geltonasis geležies oksidas (E 172)
Raudonasis geležies oksidas (E 172) (tik 75 mg kapsulės)
Saulėgrąžų lecitinas (E 322)

Juodi dažai

Šelakas
Juodasis geležies oksidas (E 172)
Propilenglikolis
Amoniakio tirpalas
Kalio hidroksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje. Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno buteliukas, kuriame yra sausiklio indelis ir kapsulės, su indukciniu sandarikliu ir polipropileno dangteliu. Pakuotės dydis – 30 kietųjų kapsulių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Pacientai, kurie negali nuryti visos kapsulės

Jeigu nepavyksta nuryti visos kapsulės, ją galima atidaryti ir turinį sumaišyti su apelsinų sultimis.

1 veiksmas. Paimkite švarią medicininę taurelę ir pamatuokite 5 ml arba 10 ml apelsinų sulčių. Galite pasirinkti vartoti 5 ml arba 10 ml apelsinų sulčių.

2 veiksmas. 1 veiksmu pamatuotas apelsinų sultis supilkite į švarią taurelę.

3 veiksmas. Laikykite kapsulę virš taurelės su apelsinų sultimis. Kapsulę iš abiejų pusių prilaikykite nykščiu ir smiliumi. Švelniai pasukite ir persirkkite kapsulę į dvi dalis.

4 veiksmas. Išpilkite kapsulės turinį tiesiai į taurelę su apelsinų sultimis.

5 veiksmas. Švarių šaukšteliu gerai sumaišykite kapsulės turinį su apelsinų sultimis. Jeigu reikia vartoti tik 1 kapsulę, pereikite prie **7 veiksmo**. Jeigu reikia vartoti 2 kapsules, atlikite **6 veiksmą**.

6 veiksmas. Jeigu bus vartojamos 2 kapsulės, pakartokite **1–5 veiksmus** su antra kapsule. Baigę pereikite prie **7, 8 ir 9 veiksmų**.

7 veiksmas. Visą mišinį reikia suvartoti su maistu per maždaug 10 minučių nuo paruošimo. Kiekvieną dozę reikia sumaišyti ir suvartoti per 10 minučių. Mišinį reikėtų ruošti tik tuo metu, kai jį ketinama vartoti.

8 veiksmas. Praskalaukite medicininę taurelę, kuria buvo matuojamos apelsinų sultys, ir į ją įpilkite po 5 ml vandens kiekvienai kapsulei, sumaišytai su apelsinų sultimis.

9 veiksmas. **8 veiksmu** išmatuotą vandenį supilkite į taurelę, kurioje buvo maišomas Zokinvy ir apelsinų sultys. Švelniai pasukiodami sujudinkite vandenį taurelėje. Išgerkite vandenį.

Pacientai, kuriems reikia mažinti Zokinvy paros dozę

1 veiksmas. Paimkite švarią medicininę taurelę ir įpilkite į ją 10 ml apelsinų sulčių.

2 veiksmas. **1 veiksmu** pamatuotas apelsinų sultis supilkite į švarią taurelę, kurioje bus maišoma.

3 veiksmas. Virš taurelės, kurioje yra apelsinų sultys, laikykite Zokinvy 75 mg arba 50 mg kapsulę, priklausomai nuo gydytojo nurodymų. Kapsulę iš abiejų pusių prilaikykite nykščiu ir smiliumi. Švelniai pasukite ir perskirkite kapsulę į dvi dalis.

4 veiksmas. Išpilkite kapsulės turinį tiesiai į taurelę su apelsinų sultimis.

5 veiksmas. Švarių šaukšteliu gerai sumaišykite kapsulės turinį su apelsinų sultimis.

6 veiksmas. Supilkite 5 ml apelsinų sulčių ir mišinį iš maišymo taurelės į švarią medicininę taurelę.

7 veiksmas. Išgerkite 5 ml mišinį su maistu per maždaug 10 minučių nuo paruošimo. Kiekvieną dozę reikia sumaišyti ir suvartoti per 10 minučių. Mišinį reikia ruošti tik tuo metu, kai jį ketinama vartoti.

8 veiksmas. Į medicininę taurelę, naudotą mišiniui vartoti, pripilkite 5 ml vandens.

9 veiksmas. Švelniai pasukiodami sujudinkite vandenį medicininėje taurelėje. Išgerkite vandenį.

7. REGISTRUOTOJAS

EigerBio Europe Ltd.
1 Castlewood Avenue
Rathmines, D06 H685, Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2022 m. liepos 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį, arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 8 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

| Aprašymas | Terminas |
|---|---|
| Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): kad būtų galima išsamiau ištirti Zokinvy saugumą, veiksmingumą ir su sveikata susijusią gyvenimo kokybę gydant pacientus, sergančius Hutchinson–Gilford progerijos sindromu ir apdorojimo stokos progeroidinėmis laminopatijomis, registruotojas turi pateikti perspektyvinio stebimojo kohortinio tyrimo, pagrįsto registro duomenimis, rezultatus. | Metinės tyrimų ataskaitos bus pateikiamos kartu su metiniu pakartotiniu vertinimu |

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ (ZOKINVY 50 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zokinvy 50 mg kietosios kapsulės
lonafarnibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 50 mg lonafarnibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nenurykite sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje. Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

EigerBio Europe Ltd.
1 Castlewood Avenue
Rathmines, D06 H685, Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1660/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Zokinvy 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ (ZOKINVY 50 mg)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zokinvy 50 mg kietosios kapsulės
lonafarnibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 50 mg lonafarnibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nenurykite sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje. Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1660/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ (ZOKINVY 75 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zokinvy 75 mg kietosios kapsulės
lonafarnibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 75 mg lonafarnibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nenurykite sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje. Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

EigerBio Europe Ltd.
1 Castlewood Avenue
Rathmines, D06 H685, Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1660/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Zokinvy 75 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ (75 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zokinvy 75 mg kietosios kapsulės
lonafarnibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 75 mg lonafarnibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nenurykite sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje. Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1660/002

13. SERIJOS NUMERIS

Partija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Zokinvy 50 mg kietosios kapsulės

Zokinvy 75 mg kietosios kapsulės

lonafarnibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zokinvy ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zokinvy
3. Kaip vartoti Zokinvy
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zokinvy
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Zokinvy ir kam jis vartojamas

Kas yra Zokinvy

Zokinvy sudėtyje yra veikliosios medžiagos lonafarnibo.

Kam Zokinvy vartojamas

Šiuo vaistu gydomi 12 mėnesių ir vyresni pacientai, sergantys šiomis retomis ligomis:

- *Hutchinson–Gilford* progerijos sindromas,
- apdoravimo stokos progeroidinės laminopatijos.

Šias ligas sukelia genų, reikalingų tam tikriems baltymams gaminti, pokyčiai. Normalios šių baltymų versijos padeda išlaikyti ląsteles stiprias ir stabilias. O genams pakitus susiformuoja žalingos baltymų formos, vadinamos progerinu arba į progeriną panašiais baltymais. Šie kenksmingi baltymai sukelia ląstelių pažeidimus, kurie primena senėjimo poveikį.

Kaip veikia Zokinvy

Zokinvy padeda sumažinti žalingo progerino arba į progeriną panašių baltymų kaupimąsi.

2. Kas žinotina prieš vartojant Zokinvy

Zokinvy vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija lonafarnibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje),

- vartojant vaistus, vadinamus stipriais CYP3A inhibitoriais (jie gali sumažinti Zokinvy skaidymą organizme ir sukelti daugiau šalutinio poveikio reiškinių, žr. „Kiti vaistai ir Zokinvy“),
- kartu su vaistu midazolamu,
- kartu su vaistais atorvastatinu, lovastatinu, simvastatinu,
- jeigu diagnozuotas sunkus kepenų (inkstų) funkcijos sutrikimas.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Zokinvy.

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jeigu:

- esate vyresni nei 10 metų. Gydomo rezultatai gali skirtis priklausomai nuo amžiaus, nuo kurio pradėdate vartoti Zokinvy;
- nuolat vemiate arba viduriuojate, ilgam laikui netenkate apetito arba svorio (žr. 4 skyrių);
- pradėdate vartoti vaistą nuo viduriavimo loperamidą. Dėl Zokinvy ir loperamido sąveikos svarbu, kad Jūsų gydytojas pateiktų nurodymus dėl vaisto dozavimo ir stebėtų, kaip vartojate šį vaistą;
- Jums bus atliekama chirurginė operacija. Vartojant Zokinvy negalima vartoti midazolamo, kuris paprastai skiriamas per chirurgines operacijas. Gydytojas gali pateikti nurodymus, kaip elgtis tokiu atveju;
- kraujo tyrimais nustatytas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas. Vartojant šį vaistą, gydytojas turėtų stebėti Jūsų kepenų veiklą;
- pasireiškia kokių nors inkstų veiklos sutrikimų simptomų. Vartojant šį vaistą, gydytojas turi stebėti Jūsų inkstų veiklą;
- pasireiškia kokių nors naujų regėjimo pokyčių. Vartojant šį vaistą, gydytojas turi stebėti Jūsų regėjimą ir akių sveikatą;
- vartojate vaistą, kuris yra vidutinio stiprumo arba stiprus CYP3A induktorius. Šių vaistų reikia vengti (žr. „Kiti vaistai ir Zokinvy“);
- vartojate vaistą, kuris yra vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorius. Įtraukiant Zokinvy į esamą gydymą šių tipų vaistais, reikia imtis atsargumo priemonių (žr. „Kiti vaistai ir Zokinvy“);
- Jums nustatytas disfunkcinis CYP3A4 polimorfizmas;
- Jums diagnozuotas progeroidinis sindromas, kurį sukelia geno, išskyrus *LMNA* arba *ZMPSTE24*, mutacija ir dėl kurio nesiformuoja kenksmingi baltymai, vadinami progerinu, arba į progeriną panašūs baltymai. Manoma, kad Zokinvy nebus veiksmingas gydant šių rūšių progeroidinius sindromus. Progeroidinių sindromų, kuriuos gydant nesitikima Zokinvy suteikiamos naudos, pavyzdžiai: *Werner* sindromas, *Bloom* sindromas, *Rothmund–Thomson* sindromas, *Cockayne* sindromas, *kseroderma pigmentosum*, trichotiodistrofija ir telangiektazinė ataksija.

Vaikai

Šio vaisto negalima duoti jaunesniems nei 12 mėnesių vaikams, nes jo poveikis šios amžiaus grupės pacientams neištirtas.

Kiti vaistai ir Zokinvy

Jeigu vartojate arba gali būti, kad vartosite, kitų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kai kurie kartu vartojami vaistai gali sąveikauti su Zokinvy. Kartu su Zokinvy **negalima vartoti** šių vaistų:

- vaistų, kurie yra stiprūs CYP3A inhibitoriai (jie gali sumažinti Zokinvy skaidymą organizme ir taip sukelti daugiau šalutinio poveikio reiškinių; pasiteiraukite vaistininko arba gydytojo, ar kuris nors iš Jūsų vartojamų vaistų nėra tokio tipo);
- midazolamo (skiriamo traukuliams gydyti ir per chirurgines procedūras; jeigu planuojate operaciją, pasakykite gydytojui, kad vartojate Zokinvy);
- atorvastatino, lovastatino ar simvastatino (vartojamų cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti).

Vartojant šių vaistų su Zokinvy, **reikia imtis atsargumo priemonių:**

- vaistų, kurie yra vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriai (įtraukiant Zokinvy į esamą gydymą šio tipo vaistais, reikia imtis atsargumo priemonių; jeigu vartojate bet kurią kitą šio tipo vaistą, kreipkitės į vaistininką arba gydytoją). Jeigu jau vartojate šio tipo vaisto, gydytojas gali sumažinti Jūsų pradinę Zokinvy dozę;
- stiprių, vidutinio stiprumo arba silpnų CYP3A induktorių (dėl jų gali padidėti Zokinvy skaidymas organizme, todėl šis vaistas gali būti ne toks veiksmingas; pasiteiraukite vaistininko arba gydytojo, ar kuris nors iš Jūsų vartojamų vaistų nėra tokio tipo);
- loperamido (viduriavimui gydyti). Loperamido dozė negali viršyti 1 mg per parą. Jaunesniems nei 2 metų vaikams loperamido vartoti negalima;
- metformino (vartojamo II tipo diabetui gydyti);
- vaistų, kurie yra CYP2C19 substratai (pasiteiraukite vaistininko arba gydytojo, ar kuris nors iš Jūsų vartojamų vaistų nėra tokio tipo). Jeigu Jums reikia vartoti CYP2C19 substratą, gydytojui gali tekti koreguoti CYP2C19 substrato dozę ir atidžiau stebėti Jūsų patiriamą šalutinį poveikį;
- jonažolių preparatų arba preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolių (augaliniai vaistai, kuriais gydoma lengva depresija);
- vaistų, kurie yra P-glikoproteino substratai (pasiteiraukite vaistininko arba gydytojo, ar kuris nors iš Jūsų vartojamų vaistų nėra tokio tipo). Jeigu turite vartoti P-glikoproteino substratą, gydytojui gali tekti koreguoti P-glikoproteino substrato dozę ir atidžiau stebėti Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį;
- vaistų, kurie yra OCT1 substratai (pasiteiraukite vaistininko arba gydytojo, ar kuris nors iš Jūsų vartojamų vaistų nėra tokio tipo);
- geriamųjų kontraceptikų.

Zokinvy vartojimas su maistu ir gėrimais

Zokinvy negalima vartoti kartu su maisto produktais ir gėrimais, kurių sudėtyje yra greipfrutų, spanguolių, granatų ar aitrųjų (karčiųjų) apelsinų (pvz., apelsinų marmelado). Maistas arba gėrimai, kuriuose yra šių vaisių, gali sustiprinti Zokinvy šalutinį poveikį.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Zokinvy tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta.

Nėštumo metu Zokinvy vartoti nerekomenduojama.

Vaisingo amžiaus moterys laikotarpiu, kai vartoja Zokinvy, ir ne mažiau kaip 1 savaitę po paskutinės dozės suvartojimo turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones. Vyrai, kurie turi vaisingo amžiaus partnerę, Zokinvy vartojimo laikotarpiu ir ne mažiau kaip 3 mėnesius po paskutinės dozės turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones. Jei kontracepcijai vartojami sisteminiai steroidai, pridėkite barjerinę kontracepcijos priemonę.

Nežinoma, ar Zokinvy išsiskiria į motinos pieną ir gali pakenkti žindomam kūdikiui. Jeigu norite žindyti, pirmiausia su savo gydytoju aptarkite Zokinvy naudą ir galimą riziką arba tai, ar Jums nereikėtų nutraukti Zokinvy vartojimo.

Dar nežinoma, ar šis vaistas veikia vyrų arba moterų vaisingumą.

Vairavimas ir įrankių ar mechanizmų valdymas

Gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus Zokinvy veikia silpnai. Pavartojus Zokinvy, gali pasireikšti nuovargis.

Zokinvy sudėtyje yra natrio

Vienoje šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Zokinvy

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

- Zokinvy vartojamas po 1 arba 2 kapsules du kartus per parą, maždaug 12 valandų intervalu (ryte ir vakare), su maistu. Zokinvy dozė nustatoma pagal Jūsų ūgį ir svorį.
- Jums tinkamą pradinę Zokinvy dozę apskaičiuos gydytojas. Tai gali reikšti, kad reikės vartoti skirtingo stiprumo kapsules, siekiant gauti reikiamą vaisto kiekį. Po 4 gydymo Zokinvy mėnesių gydytojas gali padidinti Jums paskirtą vaisto dozę.
- Įsitikinkite, kad žinote, kiek kapsulių turite suvartoti kaip vieną dozę, ir žinote kiekvienos kapsulės stiprumą. Paprašykite gydytojo, vaistininko arba slaugytojo šią informaciją užrašyti (įskaitant kapsulės (-ų), kurią (-ias) reikia išgerti kaip dozę, spalvą).
- Kapsules vartokite su maistu ir nurydami užgerkite pakankamu kiekiu vandens. Zokinvy vartojimas kartu su maistu gali padėti sumažinti šalutinį poveikį.

Jeigu negalite nuryti visos Zokinvy kapsulės

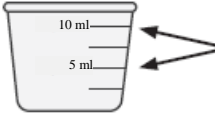




- Jeigu negalite nuryti visos Zokinvy kapsulės, pagal toliau pateikiamas instrukcijas jos turinį sumaišykite su apelsinų sultimis.





Ko reikia norint sumaišyti Zokinvy su apelsinų sultimis

- Prieš kiekvieną vartojimą sumaišykite naują Zokinvy dozę.
- Atidėkite savo dozei reikalingą skaičių Zokinvy kapsulių. Kapsulę ar kapsules padėkite ant švaraus lygaus paviršiaus.
- Naudokite tik apelsinų sultis. Zokinvy negalima maišyti su kitais gėrimais.
- Švari medicininė taurelė, kurioje pažymėta 5 ml ir 10 ml žymės.
- Po švarių taurelę kiekvienai Zokinvy kapsulei sumaišyti
- Švarus šaukštelis mišiniui maišyti

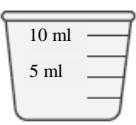
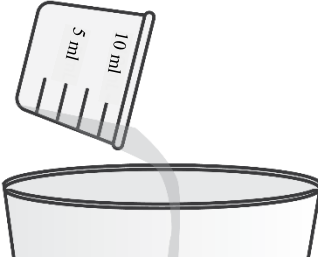


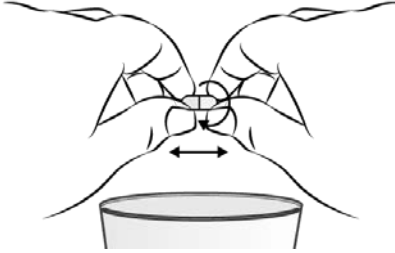


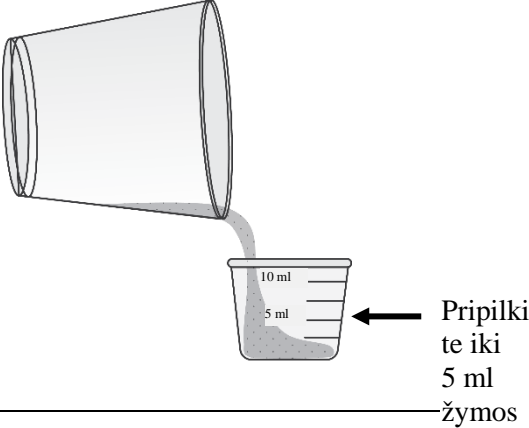

Kaip sumaišyti Zokinvy su apelsinų sultimis

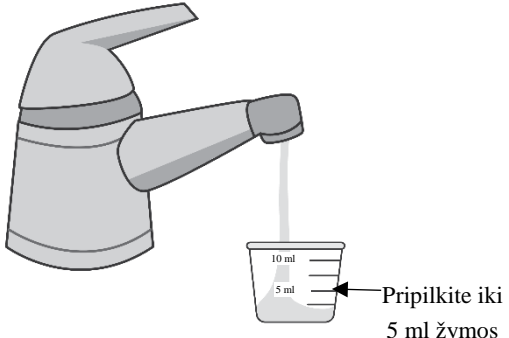
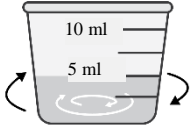
| | |
|---|--|
| <p>1 veiksmas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paimkite švarią medicininę taurelę ir pamatuokite 5 ml arba 10 ml apelsinų sulčių. • Galite pasirinkti vartoti 5 ml arba 10 ml apelsinų sulčių. |  <p>Pripilkite 5 ml arba 10 ml.</p> |
| <p>2 veiksmas</p> <p>1 veiksmu pamatuotas apelsinų sultis supilkite į švarią taurelę.</p> |  |
| <p>3 veiksmas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laikykite Zokinvy kapsulę virš taurelės su apelsinų sultimis. • Kapsulę iš abiejų pusių prilaikykite nykščiu ir smiliumi. • Švelniai pasukite ir perskirkite kapsulę į dvi dalis. |  |
| <p>4 veiksmas</p> <p>Visą kapsulės turinį supilkite į taurelę su apelsinų sultimis.</p> |  |
| <p>5 veiksmas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Švairiu šaukšteliu gerai sumaišykite kapsulės turinį su apelsinų sultimis. • Jeigu reikia vartoti tik 1 kapsulę, 7 veiksmą praleiskite. • Jeigu reikia vartoti 2 kapsules, pereikite prie 6 veiksmo. |  |
| <p>6 veiksmas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeigu vartojamos 2 kapsulės, pakartokite 1–5 veiksmus su antra kapsule. • Sumaišius antrą kapsulę, 2 porcijas galima supilti į vieną taurelę arba palikti 2 taurelėse. • Baigę pereikite prie 7, 8 ir 9 veiksmų. | |

| | |
|--|--|
| <p>7 veiksmas</p> <p>Suvalkokite visą Zokinvy mišinį:</p> <ul style="list-style-type: none"> • su maistu • per maždaug 10 minučių nuo paruošimo. <p>Kiekvieną dozę reikia sumaišyti ir suvalkoti per 10 minučių. Mišinį reikėtų ruošti tik tuo metu, kai jį ketinama vartoti.</p> | <p style="text-align: center;">SUVARTOTI PER 10 minučių</p> <div style="text-align: center;">  </div> |
| <p>8 veiksmas</p> <p>Praskalaukite medicininę taurelę, kuria buvo matuojamos apelsinų sultys, ir į ją įpilkite po 5 ml vandens kiekvienai kapsulei, sumaišytai su apelsinų sultimis.</p> |  |
| <p>9 veiksmas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supilkite 8 veiksmu pamatuotą vandenį į taurelę, kurioje buvo maišomas Zokinvy ir apelsinų sultys (a). • Švelniai pasukiodami sujudinkite vandenį taurelėje (b). Išgerkite vandenį. | <div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"> <div style="display: flex; align-items: center; margin-bottom: 20px;"> (a)  </div> <div style="display: flex; align-items: center;"> (b)  </div> </div> |

Jeigu Jums reikia mažinti Zokinvy paros dozę

| | |
|--|---|
| <p>1 veiksmas</p> <p>Paimkite švarią medicininę taurelę ir įpilkite į ją 10 ml apelsinų sulčių.</p> | <div style="text-align: right;"> <p>Pripilkite 10 ml apelsinų sulčių</p> </div>  |
| <p>2 veiksmas</p> <p>1 veiksmu pamatuotas apelsinų sultis supilkite į švarią taurelę, kurioje bus maišoma.</p> |  |

| | |
|---|--|
| <p>3 veiksmas</p> <ul style="list-style-type: none"> Virš taurelės, kurioje yra apelsinų sultys, laikykite Zokinvy 75 mg arba 50 mg kapsulę, priklausomai nuo gydytojo nurodymų. Kapsulę iš abiejų pusių prilaikykite nykščiu ir smiliumi. Švelniai pasukite ir perskirkite kapsulę į dvi dalis. |  |
| <p>4 veiksmas</p> <ul style="list-style-type: none"> Visą kapsulės turinį supilkite į taurelę su apelsinų sultimis. |  |
| <p>5 veiksmas</p> <p>Švariu šaukšteliu gerai sumaišykite kapsulės turinį su apelsinų sultimis.</p> |  |
| <p>6 veiksmas</p> <p>Supilkite 5 ml apelsinų sulčių ir Zokinvy mišinį iš maišymo taurelės į švarią medicininę taurelę.</p> |  |
| <p>7 veiksmas</p> <p>Suvaltykite 5 ml Zokinvy ir apelsinų sulčių mišinį iš medicininės taurelės:</p> <ul style="list-style-type: none"> su maistu per maždaug 10 minučių nuo paruošimo. <p>Kiekvieną dozę reikia sumaišyti ir suvaltyti per 10 minučių. Mišinį reikėtų ruošti tik tuo metu, kai jį ketinama vartoti.</p> | <p>SUVARTOTI PER 10 minučių</p>  |

| | |
|--|---|
| <p>8 veiksmas</p> <p>Į medicininę taurelę, iš kurios gėrėte Zokinvy ir apelsinų sulčių mišinį, įpilkite 5 ml vandens.</p> |  |
| <p>9 veiksmas</p> <p>Švelniai pasukiodami sujudinkite vandenį medicininėje taurelėje. Išgerkite vandenį.</p> |  |

Vartojant Zokinvy, reikia gerti daug vandens

Vartojant Zokinvy, svarbu gerti daug vandens ir kitų skysčių. Tai gali padėti sumažinti su viduriavimu arba vėmimu susijusius negalavimus.

Pasiteiraukite savo gydytojo apie vandens ar kitų skysčių kiekį, kurį reikėtų išgerti kiekvieną dieną.

Gydytojas aptars su Jumis, kokius skysčius galėtumėte gerti, kad kasdien gautumėte tinkamą skysčių kiekį.

Nevartokite maisto produktų ir sulčių, kurių sudėtyje yra greipfrutų, spanguolių, granatų ar aitriųjų (dar vadinamų rūgščiaisiais ar karčiaisiais) apelsinų.

Ką daryti pavartojus per didelę Zokinvy dozę?

Jeigu išgėrėte daugiau kapsulių, nei reikia, nebevartokite vaisto ir kreipkitės į savo gydytoją.

Pamiršus pavartoti Zokinvy

Jeigu pamiršote suvartoti vaisto dozę ir iki kitos suplanuotos dozės liko 8 ar daugiau valandų, kuo greičiau suvartokite pamirštą dozę su maistu. Jeigu iki kitos suplanuotos dozės liko mažiau nei 8 valandos, pamirštą dozę praleiskite ir kitą Zokinvy dozę vartokite, kaip suplanuota.

Nustojus vartoti Zokinvy

Nenustokite vartoti Zokinvy nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis. Nedelsdami pasakykite savo gydytoji, jeigu:

- pasireiškia nuolatinis pykinimas, vėmimas arba viduriavimas ir dėl to netenkate apetito, kūno svorio arba dehidratuojate. Vėmimas arba viduriavimas yra labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų) ir gali sukelti elektrolitų pusiausvyros sutrikimą, o dėl to reikės imtis pagalbinių priemonių. Gydytojas gali stebėti jūsų svorį, apetitą ir kiek valgote ir geriate, kad būtų lengviau aptikti galimus elektrolitų pusiausvyros sutrikimus.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireikštų bent vienas iš minėtų sunkaus šalutinio poveikio reiškinių.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- kraujo tyrimais nustatytas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, rodantis stresą kepenims,
- pilvo skausmas,
- nuovargis,
- vidurių užkietėjimas,
- sinusų arba kitų viršutinių kvėpavimo takų infekcijos,
- kraujo tyrimais nustatytas sumažėjęs hemoglobino kiekis,
- kraujo tyrimais nustatytas sumažėjęs bikarbonato kiekis.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- kūno maudimas ir skausmas, įskaitant nugaros skausmą ir galūnių skausmą,
- karščiavimas,
- kraujo tyrimais nustatytas sumažėjęs natrio, kalio, albumino, kreatinino kiekis,
- kraujo tyrimais nustatytas padidėjęs magnio kiekis,
- kosulys,
- dujų kaupimasis,
- bėrimas,
- odos niežėjimas,
- smegenų išemija (insultas),
- galvos skausmas,
- sloga,
- nosies užgulimas (nosies užsikimšimas),
- nosies kraujavimas,
- gerklės skausmas,
- depresija,
- burnos pustulės (burnos opos),
- skausmingas patinimas netoli išangės (perianalinis abscesas),
- pneumonija,
- gripas,
- kraujo tyrimais nustatytas sumažėjęs kraujo ląstelių skaičius (pvz., baltųjų kraujo ląstelių skaičius),
- plaštakų ir pėdų dilgčiojimas,
- svaigulys,
- storosios žarnos sudirginimas, uždegimas arba opos (kolitas),
- virškinimo sutrikimas (pilvo išpūtimas, diskomfortas, per didelio pilnumo pojūtis arba dujos),
- skrandžio gleivinės uždegimas (gastritas),
- storosios žarnos, tiesiosios žarnos arba išangės kraujavimas,
- išsausėjusi oda,
- odos patamsėjimas (hiperpigmentacija),
- skausmas krūtinės srityje,
- šaltkrėtis,
- dantų lūžis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta

nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Zokinvy

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje. Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zokinvy sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra lonafarnibas
Zokinvy 50 mg kietosios kapsulės: kiekvienoje kapsulėje yra 50 mg lonafarnibo.
Zokinvy 75 mg kietosios kapsulės: kiekvienoje kapsulėje yra 75 mg lonafarnibo.
- Pagalbinės medžiagos:
Kapsulės turinys: kroskarmeliozės natrio druska (žr. 2 skyrių „Zokinvy sudėtyje yra natrio“), magnio stearatas, poloksameras, povidonas ir koloidinis bevandenis silicio dioksidas
Kapsulės apvalkalas:
Zokinvy 50 mg kietosios kapsulės: želatina, titano dioksidas, geltonasis geležies oksidas ir saulėgrąžų lecitinas
Zokinvy 75 mg kietosios kapsulės: želatina, titano dioksidas, geltonasis geležies oksidas, raudonasis geležies oksidas ir saulėgrąžų lecitinas
Spaustuviniai dažai: šelakas, juodasis geležies oksidas

Zokinvy išvaizda ir kiekis pakuotėje

50 mg kietosios kapsulės yra nepermatomos geltonos spalvos kietosios kapsulės, ant kurių juodais dažais pažymėta „LNF“ ir „50“.

75 mg kietosios kapsulės yra nepermatomos šviesiai oranžinės kietosios kapsulės, ant kurių juodais dažais pažymėta „LNF“ ir „75“.

Buteliuko pakuotėje yra 30 kietųjų kapsulių ir sausiklio. Sausiklis yra indelyje, įdėtame į buteliuką su kapsulėmis.

Registruotojas

EigerBio Europe Ltd.
1 Castlewood Avenue
Rathmines, D06 H685, Airija

Gamintojas

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m. {mėnesio} mėn.}>

Šis vaistas registruotas išimtinėmis sąlygomis.

Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistą nebuvo įmanoma.

Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.