

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zokinvy 50 mg cietās kapsulas

Zokinvy 75 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Zokinvy 50 mg cietās kapsulas

Katra kapsula satur 50 mg lonafarniba (*lonafarnib*).

Zokinvy 75 mg cietās kapsulas

Katra kapsula satur 75 mg lonafarniba (*lonafarnib*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula)

Zokinvy 50 mg cietās kapsulas

4. izmēra cietā kapsula (5 mm x 14 mm), necaurspīdīga, dzeltena, ar melnu tinti iespiestu uzrakstu “LNF” un “50”.

Zokinvy 75 mg cietās kapsulas

3. izmēra cietā kapsula (6 mm x 16 mm), necaurspīdīga, gaiši oranža, ar melnu tinti iespiestu uzrakstu “LNF un “75”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zokinvy ir indicēts 12 mēnešus vecu un vecāku pacientu ārstēšanai ar ģenētiski apstiprinātu Hačinsonsa-Gilforda (*Hutchinson-Gilford*) progerijas sindroma diagnozi vai apstrādes deficīta progeroīdu laminopātiju, kas saistīta vai nu ar heterozigotu *LMNA* mutāciju ar progerīnam līdzīgas olbaltumvielas uzkrāšanos, vai ar homozigotu vai saliktu heterozigotu *ZMPSTE24* mutāciju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk ārstam ar pieredzi tādu pacientu ārstēšanā, kuriem ir apstiprināti progeroīdu sindromi vai pacientiem ar retiem ģenētiskiem metaboliskiem sindromiem.

Devas

Sācumdeva

Visām indikācijām ieteicamā sācumdeva ir 115 mg/m² divas reizes dienā. *DuBois* formula tika izmantota klīniskajos pētījumos, un tā ir jāizmanto, lai aprēķinātu ķermeņa virsmas laukumu dozēšanai. Visas kopējās dienas devas jānoapaļo līdz tuvākajai 25 mg vienībai un jāsadala divās vienādās vai gandrīz vienādās devās (skatīt 1. tabulu). Devas jālieto ar aptuveni 12 stundu starplaiku starp devām (no rīta un vakarā).

1. tabula. Ieteicamā sācumdeva un 115 mg/m² devas lietošanas shēma atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam

Ķermeņa virsmas laukums (m ²)	Kopējā dienas deva, noapaļota līdz tuvākajai 25 mg devai	Rīta devas kapsulu skaits		Vakara devas kapsulu skaits	
		lonafarnibs 50 mg	lonafarnibs 75 mg	lonafarnibs 50 mg	lonafarnibs 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	

* Pacienti ar ķermeņa virsmas laukumu no 0,30 m² līdz 0,38 m² 75 mg kapsulas saturs ir jāsaļauj ar 10 ml mīksta ēdiena (skatīt "Lietošanas veids"). Šo devu sagatavo un lieto divas reizes dienā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Uzturošā deva

Pēc 4 mēnešus ilgas ārstēšanas, lietojot sācumdevu 115 mg/m² divas reizes dienā, deva ir jāpalielina līdz uzturošajai devai 150 mg/m² divas reizes dienā (no rīta un vakarā). Visas kopējās dienas devas jānoapaļo līdz tuvākajai 25 mg vienībai un jāsadala divās vienādās vai gandrīz vienādās devās (skatīt 2. tabulu).

2. tabula. Ieteicamā uzturošā deva un 150 mg/m² devas lietošanas shēma atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam

Ķermeņa virsmas laukums (m ²)	Kopējā dienas deva, noapaļota līdz tuvākajai 25 mg devai	Rīta devas kapsulu skaits		Vakara devas kapsulu skaits	
		lonafarnibs 50 mg	lonafarnibs 75 mg	lonafarnibs 50 mg	lonafarnibs 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

Izlaista deva

Ja deva ir izlaista, tā jālieto pēc iespējas ātrāk, līdz pat 8 stundām pirms nākamās plānotās devas kopā ar ēdienu. Ja pirms nākamās plānotās devas ir palikušas mazāk nekā 8 stundas, aizmirstā deva ir jāizlaiž un devas lietošanas grafiks jāatsāk ar nākamo plānoto devu.

Pacienti, kuri lieto sācumdevu 115 mg/m², ar ķermeņa virsmas laukumu no 0,30 m² līdz 0,38 m²

Pacientiēm būs jāsaņem 75 mg dienas deva (37,5 mg divas reizes dienā). 75 mg kapsulas saturs ir jāsaļauc ar 10 ml mīksta ēdiena (skatīt "Lietošanas veids"). Šī deva jāpagatavo un jālieto divas reizes dienā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Devas pielāgošana pacientiem ar pastāvīgu vemšanu un/vai caureju, kas izraisa dehidratāciju vai ķermeņa masas zudumu

Pacientiēm, kuriem deva ir palielināta līdz 150 mg/m² divas reizes dienā un kuriem ir atkārtotas vemšanas un/vai caurejas epizodes, kā rezultātā rodas dehidratācija vai ķermeņa masas zudums (skatīt 4.4. apakšpunktu), devu var samazināt līdz sākumdevai 115 mg/m² divas reizes dienā. Visas dienas devas jānoapaļo līdz tuvākajai 25 mg vienībai un jāsadala divās vienādās vai gandrīz vienādās devās (skatīt 1. tabulu).

Vemšanas un/vai caurejas, kas izraisa dehidratāciju vai ķermeņa masas zudumu, novēršana vai ārstēšana

Vemšanas un/vai caurejas novēršanai vai ārstēšanai var apsvērt pretvemšanas un/vai pretcaurejas zāles (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas pielāgošana pacientiem, kuri jau lieto vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pievienojot lonafarnibu esošajai ārstēšanas shēmai, kas satur vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru, varētu būt lietderīgi sākt ar mazāku lonafarniba sākuma devu. Ja vienlaikus lietotā vidēji spēcīgā CYP3A inhibitora lietošana tiks pārtraukta, lonafarniba devu var palielināt (devā, kas balstīta uz ķermeņa virsmas laukumu).

Devas pielāgošana pacientiem ar zināmiem CYP3A4 disfunkcionāliem polimorfismiem

Pacienta lonafarniba dienas deva jāsamazina par 50 % un samazinātā dienas deva jāsadala divās vienādās devās. Katra deva jānoapaļo līdz tuvākajai 25 mg vienībai. Dozēšanas shēma būs 25 mg divas reizes dienā, 50 mg divas reizes dienā vai 75 mg divas reizes dienā. Piemēram, pacientiem, kuriem samazinātā dienas deva ir 50 mg (25 mg divas reizes dienā), jāsaļauc lonafarniba 50 mg kapsulas saturs ar 10 ml mīksta ēdiena (skatīt "Lietošanas veids"). Jāizlieto puse no maisījuma (5 ml vai 1 tējkarote), kas atbilst 25 mg lonafarniba devai. Atlikušais maisījums ir jāizmet, un katrai lietošanas reizei ir jāpagatavo jauna deva (skatīt 6.6. apakšpunktu). Ieteicama QTc intervāla kontrole.

Devas pielāgošana pacientiem, kuriem nepieciešama parenterāla midazolāma lietošana ķirurģiskas procedūras laikā

Midazolāma vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu). Pacientiēm, kuriem nepieciešama parenterāla midazolāma lietošana ķirurģiskas procedūras laikā, jāpārtrauc lonafarniba lietošana 14 dienas pirms un 2 dienas pēc midazolāma ievadīšanas.

Specifiska mijiedarbība ar uzturu un dzērieniem

Lonafarnibu nedrīkst lietot kopā ar uzturu vai sulām, kas satur greipfrūtus, dzērvenes, granātābolus vai Seviļas apelsīnus (piemēram, apelsīnu marmelādi), ko citādi ir pazīstami kā skābie vai rūgtie apelsīni (skatīt 4.5. apakšpunktu). Lietojot lonafarnibu kopā ar pārtiku vai dzērieniem, kas satur šos augļus vai augļu sulas, var pastiprināties ar lonafarnibu saistītās nevēlamās blakusparādības.

Devas pielāgošana pacientiem ar QTc intervāla pagarināšanos,

Pirms lonafarniba lietošanas sākšanas jāveic elektrokardiogramma (EKG) un tā jāuzrauga lonafarniba lietošanas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiēm ar QTc intervālu ≥ 500 ms lonafarniba lietošana jāpārtrauc, līdz atkārtotā EKG novērošanā tiek konstatēts normāls QTc intervāls. Pēc tam lonafarniba lietošana jāatsāk ar tādu pašu devu. Ja atkārtotā EKG novērošanā pacientiem tiek konstatēts QTc intervāls ≥ 500 ms, jāpārtrauc lonafarniba lietošanas pārtraukšana.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (attiecīgi A vai B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) deva nav jāpielāgo. Lonafernibs ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Lonafernibs nav pētīts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Tā kā lonafernibs un metabolīts HM21 tikai ierobežotā daudzumā izdalās ar urīnu, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Devas ir vienādas pieaugušajiem un bērniem no 12 mēnešu vecuma.

Lonaferniba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 mēnešiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Lonafernibs ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Kapsulas jānorij veselas. Kapsulu nedrīkst košļāt. Katra deva jālieto kopā ar ēdienu.

Pacientiem, kuri nespēj norīt kapsulu veselu, 6.6. apakšpunktā ir sniegti norādījumi par kapsulas satura sajaukšanu ar apelsīnu sulu, banānu biezeni, jogurtu un mannas putru.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru citu farneziltransferāzes klases pārstāvi, vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, ko galvenokārt metabolizē CYP3A4, piemēram, ar midazolāmu, atorvastatīnu, lovastatīnu un simvastatīnu (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vecums ārstēšanas sākumā

Ārstēšana ar lonafernibu ir jāuzsāk, tiklīdz ir noteikta diagnoze. Klīniskie dati liecina, ka paredzamais dzīvildzes ieguvums, lietojot lonafernibu Hačinsonsa-Gilforda progerijas sindroma (HGPS) pacientiem, kuri uzsāka terapiju no 10 gadu vecuma, ir mazāks, salīdzinot ar pacientiem, kuri uzsāka terapiju jaunākā vecumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ārstēšanas uzsākšana ar lonafernibu vecākiem pacientiem jālīdzsvaro ar blakusparādībām (*t.i.*, vemšanu, sliktu dūšu un caureju) pirmajos ārstēšanas mēnešos.

QTc intervāla pagarināšanās

Ir pierādīts, ka lonafernibs pagarina sirds kambaru repolarizāciju, ko mēra pēc QTc intervāla virsmas EKG, no koncentrācijas atkarīgā veidā pieaugušiem veselīgiem brīvprātīgajiem. QTc intervāla pagarināšanās paaugstina *Torsade de pointes*, citu nopietnu aritmiju un pēkšņas nāves risku. Pie subterapeutiskām ekspozīcijām novērota QTc intervāla pagarināšanās līdz 20 ms (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pamatojoties uz šo atradi, no lonafarniba lietošanas jāizvairās pacienti ar sirds aritmiju anamnēzē vai ar stāvokļiem, kas paaugstina *Torsade de pointes* vai pēkšņas nāves risku, piemēram, garā QT sindroms, simptomātiska bradikardija, hipokaliēmija, hipomagnēmija vai sastrēguma sirds mazspēja. Ievērojama QTc intervāla pagarināšanās var rasties, ja lonafarnibu lieto kopā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem vai citām zālēm, par kurām ir zināms, ka tās pagarina QTc intervālu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Šis risks var paaugstināties hipokaliēmijas vai hipomagnēmijas gadījumā, vēl vairāk palielinot dzīvībai bīstamu aritmiju iespējamību.

Pirms lonafarniba lietošanas sākšanas jānovērtē EKG un elektrolīti serumā, un tie jāuzrauga visā lonafarniba lietošanas laikā, nekavējoties korigējot jebkādas elektrolītu līdzsvara traucējumus.

Kuņģa-zarnu trakta nevēlamās blakusparādības un dehidratācija

Ir ziņots par elektrolītu patoloģijām (hipermagnēmiju, hipokaliēmiju, hiponatriēmiju) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Kuņģa-zarnu trakta nevēlamo blakusparādību smagums ir rūpīgi jākontrolē, jo īpaši ārstēšanas pirmo 4 mēnešu laikā. Ja rodas nevēlamas kuņģa-zarnu trakta blakusparādības, regulāri jākontrolē pacienta ķermeņa masa, kaloriju patēriņš un uzņemtais šķidruma daudzums. Dažos gadījumos pastāvīga caureja var izraisīt hipovolēmiju, kas jāārstē ar infūziju vai perorāli.

Pacienti, kuriem ir caureja un kuri tiek ārstēti ar pretcaurejas līdzekli loperamīdu, ir jākontrolē, vai nerodas blakusparādības, kas saistītas ar paaugstinātu loperamīda iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem nepieciešama parenterāla midazolāma lietošana ķirurģiskas procedūras laikā

Lonafarniba un midazolāma vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu), jo ir paaugstināts ārkārtējas sedācijas un elpošanas nomākuma risks. Pacientiem, kuriem kā anestēzijas sastāvdaļa ķirurģiskā procedūrā ir nepieciešams midazolāms, ārstēšana ar lonafarnibu ir jāpārtrauc 14 dienas pirms un 2 dienas pēc parenterālas midazolāma ievadīšanas.

Patoloģiska aknu darbība

Ir ziņots par paaugstinātu aknu enzīmu, piemēram, aspartātaminotransferāzes vai alanīnaminotransferāzes, līmeni (skatīt 4.8. apakšpunktu). Aknu darbības traucējumu pazīmes un simptomi jānovērtē konsekvēti. Aknu darbība ir jānovērtē katru gadu, vai arī jaunu vai smagāku aknu darbības traucējumu pazīmju vai simptomu rašanās gadījumā.

Nefrotoksicitāte

Lonafarnibs izraisīja nefrotoksicitāti žurkām ar klīniskās bioķīmijas un urīna analīzes izmaiņām, ja iedarbība plazmā bija aptuveni vienāda ar cilvēka devu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nieru darbības traucējumu pazīmes un simptomi jānovērtē konsekvēti. Nieru darbība ir jānovērtē katru gadu vai arī jaunu vai smagāku ar nieru darbības traucējumu pazīmju vai simptomu rašanās gadījumā.

Tīklenes toksicitāte

Lonafarnibs izraisīja no nūjiņām atkarīgu, redzes tumsā pasliktināšanos pērtiķiem, ja iedarbība plazmā bija līdzīga kā cilvēka devai (skatīt 5.3. apakšpunktu). Oftalmoloģiskā izmeklēšana jāveic katru gadu un ja terapijas laikā rodas jebkādi jauni redzes traucējumi.

Vidēji spēcīgu un spēcīgu CYP3A induktoru vienlaicīga lietošana

Vidēji spēcīgu un spēcīgu CYP3A induktoru vienlaicīga lietošana var mazināt lonafarniba efektivitāti, un no tās ir jāizvairās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

CYP3A inhibitoru vienlaicīga lietošana

Lonafarniba un spēcīgu CYP3A inhibitoru vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Vāju CYP3A induktoru vienlaicīga lietošana

Vāju CYP3A induktoru vienlaicīga lietošana var mazināt lonafarniba efektivitāti, un no tās ir jāizvairās. Ja no to lietošanas nevar izvairīties, lonafarniba deva nav jāpielāgo (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pētāmās personas ar zināmiem CYP3A4 disfunkcionāliem polimorfismiem

Pacientiem ar zināmu CYP3A4 disfunkcionālu polimorfismu terapija jāuzsāk ar 50 % no norādītās devas. Nepieciešama QTc intervāla kontrole (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Citi progeroīdu sindromi

Nav sagaidāms, ka lonafarnibs būs efektīvs progeroīdu sindromu, ko izraisa mutācijas citos gēnos, kas nav *LMNA* vai *ZMPSTE24*, un laminopātiju, kas nav saistītas ar progerīnam līdzīgu olbaltumvielu uzkrāšanos, ārstēšanai. Nav sagaidāms, ka lonafarnibs būs efektīvs šādus progeroīdu sindromu ārstēšanai: Vernera sindroms, Blūma sindroms, Rotmunda–Tomsona sindroms, Kokeina sindroms, pigmentozā kseroderma, trihotiodistrofija un ataksijas–teleangiektāzijas sindroms.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Zokinvy satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lonafarnibs tiek metabolizēts ar CYP3A4 un 3A5, un ir zināms, ka tas ir vidēji spēcīgs CYP3A4 inhibitors. Tādējādi tas pats inhibē savu metabolismu. Pēc daudzkārtējas lonafarniba devas (75 mg divas reizes dienā 6 dienas) C_{max} palielinās aptuveni 4 reizes salīdzinājumā ar vienreizēju lonafarniba devu (75 mg). Pamatojoties uz C_{max} un AUC vērtībām, bija skaidri redzama aktīvās vielas uzkrāšanās līdzsvara stāvoklī. Tas pats attiecināms uz lonafarniba galveno metabolītu, taču mazākā apjomā.

Lonafarnibs kā ietekmētais līdzeklis

Spēcīgi CYP3A inhibitori

Lietojot lonafarnību vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A inhibitoru ketokonazolu veselām pieaugušām pētāmajām personām, ketokonazols (200 mg 5 devām) palielināja lonafarniba (50 mg vienreizēja deva) C_{max} 3,7 reizes un AUC 5,3 reizes. Tas var paaugstināt nevēlamo blakusparādību risku. Tāpēc lonafarniba un spēcīgu CYP3A inhibitoru vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori

Kad flukonazols (200 mg vienu reizi dienā 4 dienas), kas ir vidēji spēcīgs CYP3A4 inhibitors, tiek pievienots daudzkārtējai lonafarniba devai (75 mg divas reizes dienā 6 dienas, pēc tam kopā ar flukonazolu 4 dienas), lonafarniba iedarbības atšķirības netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām (nav izmaiņu C_{max} un 1,2 reizes samazinās AUC). Pievienojot režīmam vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru flukonazolu, nav novērota papildu inhibīcija, izņemot autoinhibitoru iedarbību pēc daudzkārtējas lonafarniba devas. Tomēr, pievienojot lonafarnību esošajam režīmam, kas satur vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru, jāievēro piesardzība, un varētu būt lietderīgi sākt ar mazāku sākuma devu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Vāji CYP3A inhibitori

Nav veikti zāļu mijiedarbības pētījumi ar vāju CYP3A inhibitoru. Devas pielāgošana netiek uzskatīta par nepieciešamu, tomēr, ja vāja CYP3A inhibitora vienlaicīga lietošana izraisa pastāvīgu toksicitāti, lonafarniba deva ir jāsamazina par 50 % un ir ieteicama QTc intervāla kontrole (skatīt 4.2. un 6.6. apakšpunktu).

Spēcīgi CYP3A induktori

Lietojot vienlaicīgi vienu iekšķīgi lietojamu 50 mg lonafarniba devu (kombinācijā ar vienu iekšķīgu 100 mg ritonavīra devu) pēc 600 mg rifampīna lietošanas vienu reizi dienā 8 dienas, lonafarniba $C_{\max}$ samazinājās 12,5 reizes un AUC samazinājās 50 reizes, salīdzinot ar atsevišķi lietotu rifampīnu veseliem pieaugušajiem. Datu par efektivitāti nav, kas pierādītu, ka lonafarnibs joprojām ir efektīvs, ja to lieto vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A induktoru. Tādēļ jāizvairās no lonafarniba un spēcīga CYP3A induktora vienlaicīgas lietošanas un jāmeklē terapeitiskas alternatīvas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vidēji spēcīgi CYP3A induktori

Mijiedarbības pētījumi ar vidēji spēcīgu CYP3A induktoru nav veikti. Dati par efektivitāti nav pieejami, kas pierādītu, ka lonafarnibs joprojām ir efektīvs, ja to lieto vienlaicīgi ar vidēji spēcīgu CYP3A induktoru. Tādēļ jāizvairās no lonafarniba un vidēji spēcīga CYP3A induktora vienlaicīgas lietošanas un jāmeklē terapeitiskas alternatīvas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vāji CYP3A induktori

Mijiedarbības pētījumi ar vāju CYP3A induktoru nav veikti. Dati par efektivitāti nav pieejami, kas pierādītu, ka lonafarnibs joprojām ir efektīvs, ja to lieto vienlaicīgi ar vāju CYP3A induktoru. Tādēļ jāizvairās no lonafarniba un vāja CYP3A induktora vienlaicīgas lietošanas un jāmeklē terapeitiskas alternatīvas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas ar vāju CYP3A induktoru, jāturpina lietot esošo lonafarniba devu. Ja pacientam vēl nav sasniegta uzturošā deva 150 mg/m² divas reizes dienā, ir jā saglabā plānotais devas palielināšanas laiks.

Uzturs un atsevišķas sulas, kas ietekmē lonafarniba metabolismu

Greipfrūti, dzērvenes, granātāboli un Sevilas apelsīni (*piemēram*, apelsīnu marmelāde), kas citādi ir pazīstami kā skābie vai rūgtie apelsīni, inhibē CYP3A sistēmu. Lietojot lonafarnibu, jāizvairās no šo augļu saturošu pārtikas produktu vai sulu lietošanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lonafarnibs kā ietekmējošs līdzeklis

CYP3A4 substrāti

Lonafarnibs ir CYP3A4 inhibitors. Kad lonafarnibs tika lietots vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātu midazolāmu veseliem pieaugušajiem pacientiem, daudzkārtēja lonafarniba deva (100 mg divas reizes dienā 5 dienas pēc kārtas) palielināja midazolāma (vienreizēja 3 mg perorālā deva) $C_{\max}$ 2,8 reizes un AUC 7,4 reizes. Šī mijiedarbība tādējādi paaugstina galējas sedācijas un elpošanas nomākuma risku. Tāpēc lonafarniba un midazolāma vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Nav veikti mijiedarbības pētījumi ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem. HMG-CoA reduktāzes inhibitori atorvastatīns, lovastatīns un simvastatīns metabolizējas ar CYP3A palīdzību. Lonafarnibs ir spēcīgs *in vivo* CYP3A mehānisma-balstīts inhibitors, un, lietojot vienlaikus ar atorvastatīnu, lovastatīnu vai simvastatīnu, paredzams, ka lonafarnibs palielinās šo statīnu koncentrāciju plazmā. Tas paaugstina miopātijas, tostarp rhabdomiolīzes, risku. Tāpēc lonafarniba un atorvastatīna, lovastatīna un simvastatīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Loperamīds

Lietojot lonafarnibu vienlaicīgi ar loperamīdu veselām pieaugušām pētāmajām personām, vairākas lonafarniba devas (100 mg divas reizes dienā 5 dienas pēc kārtas) palielināja loperamīda (viena 2 mg perorālā deva) $C_{\max}$ 3,1 reizes un AUC 4,0 reizes. Loperamīda deva nedrīkst pārsniegt 1 mg dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja katru dienu ir jālieto vairāk nekā 1 mg loperamīda, deva lēnām un piesardzīgi jāpalielina, ja nepieciešams caurejas ārstēšanai.

CYP2C19 substrāti

Lietojot lonafarnibu vienlaicīgi ar CYP2C19 substrātu omeprazolu veselām pieaugušām pētāmajām personām, vairākas lonafarniba devas (75 mg divas reizes dienā 5 dienas pēc kārtas) palielināja omeprazola (viena 40 mg perorālā deva) $C_{\max}$ par 28 % un AUC par 60 %. Pacienti, kuri lieto zāles, kas ir CYP2C19 substrāti, šajā periodā ir jānovēro, vai nerodas iespējamās blakusparādības, nepieciešamības gadījumā pielāgojot devu.

MATE1 un MATE2-K

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, lonafarnibs ir MATE1/MATE2-K inhibitors klīniski nozīmīgās maksimālajās sistēmiskajās koncentrācijās un var potenciāli paātrināt klīniski nozīmīgu mijiedarbību. Pašlaik vienīgais identificētais klīniski nozīmīgais MATE1/MATE2-K substrāts ir metformīns. Jāizvairās no metformīna un lonafarniba vienlaicīgas lietošanas. Ja nepieciešams lietot metformīnu, ārstiem rūpīgi jānovēro pacienti, vai nerodas mijiedarbība ar lonafarnibu.

P-glikoproteīna substrāti

Lietojot lonafarnibu vienlaicīgi ar P-glikoproteīna substrātu feksofenadīnu veselām pieaugušām pētāmajām personām, vairākas lonafarniba devas (100 mg divas reizes dienā 5 dienas pēc kārtas) palielināja feksofenadīna (viena 180 mg perorālā deva) $C_{\max}$ par 21 % un AUC par 24 %. Lietojot lonafarnibu vienlaicīgi ar P-glikoproteīna substrātiem (*piemēram*, digoksīnu, dabigatrānu), ja minimālas koncentrācijas izmaiņas var izraisīt smagu vai dzīvībai bīstamu toksicitāti, jākontrolē nevēlamās blakusparādības un jāsamazina P-glikoproteīna substrāta deva saskaņā ar tā apstiprināto zāļu marķējumu.

OCT1 substrāti

In vitro pētījumi liecina, ka lonafarnibs ir OCT1 inhibitors klīniski nozīmīgās sistēmiskās koncentrācijās. Tomēr klīniskā nozīme pašlaik nav zināma.

Pretaritmiskās zāles un citas vielas, kas var pagarināt QT intervālu

Lonafarnibu jālieto ar piesardzību pacientiem, kuriem ir vai var attīstīties QT intervāla pagarināšanās, tostarp pacientiem, kuri lieto pretaritmiskās zāles, piemēram, amiodaronu, disopīramīdu, prokainamīdu, hinidīnu un sotalolu, vai citas zāles, kas var izraisīt QT intervāla pagarināšanos, piemēram, hlorokvīnu, halofantrīnu, klaritromicīnu, haloperidolu, metadonu un moksifloksacīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šis saraksts nav izsmēlošs, un visas pretaritmiskās zāles jānovērtē attiecībā uz to potenciālo QT intervāla pagarināšanās iedarbību.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Pētījumi, lai novērtētu vienlaicīgu lonafarniba un perorāla kontracepcijas līdzekļa mijiedarbību nav veikti. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar Zokinvy un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas jāizmanto efektīva kontracepcija (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar Zokinvy un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas jāizmanto efektīva kontracepcija. Vīriešiem, kuru partneres ir sievietes ar reproduktīvā vecumā, ārstēšanas laikā ar Zokinvy un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas jāizmanto efektīva kontracepcija.

Zokinvy ietekme uz kontraceptīviem steroīdiem nav pētīta. Ja kontracepcijai izmanto sistēmiskos steroīdus, jāpievieno barjeras metode.

Grūtniecība

Dati par lonafarniba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami vai ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvu toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Lonafarniba lietošana nav ieteicama grūtniecēm un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai lonafarnibs izdalās mātes pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka lonafarnibs izdalās pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar lonafarnibu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par lonafarniba ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem lonafarnibs izraisīja tēviņu un mātīšu reproduktīvās sistēmas izmaiņas un resorbciju (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šobrīd nav zināma lonafarniba potenciālā ietekme uz cilvēku fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lonafarnibs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc lonafarniba lietošanas var rasties nogurums (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās blakusparādības ir vemšana (86 %), caureja (78 %), paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis (64 %), paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (50 %), samazināta ēstgriba (41 %), slikta dūša (38 %), sāpes vēderā (35 %), nogurums (29 %), samazināta ķermeņa masa (27 %), aizcietējums (18 %) un augšējo elpceļu infekcija (11 %). Vairums nevēlamo blakusparādību radās pirmo 4 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas un kopumā vienmērīgi samazinājās, palielinoties ārstēšanas ilgumam.

Visnopietnākās blakusparādības ir paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (3,6 %), paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis (3,6 %), cerebrālā išēmija (3,2 %), drudzis (1,6 %) un dehidratācija (1,6 %).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Klīniskajos pētījumos novērotās blakusparādības ir norādītas 3. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un ieteicamajam terminam. Sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži

(no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk (no $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti (no $\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības norādītas to biežuma samazinājuma secībā katrā orgānu sistēmas klasifikācijā.

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija	Infekcija Rinīts Gastroenterīts Gripa Mutes pustula Perirektāls abscess Pneimonija Sinusīts
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Pazemināts hemoglobīna līmenis	Samazināts leikocītu skaits
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ēstgribas samazināšanās Ķermeņa masas samazināšanās	Dehidratācija Hipermagnēmija Hipokaliēmija Hipoalbuminēmija Hiponatriēmija
Psihiskie traucējumi		Nomākts garastāvoklis
Nervu sistēmas traucējumi		Cerebrāla išēmija Galvassāpes Reibonis Parestēzija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības		Klepus Deguna asiņošana Balsenes/orofaringeālas sāpes Aizlikts deguns
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Vemšana Caureja Slikta dūša Sāpes vēderā ^a Aizcietējums	Gāzu uzkrāšanās vēderā (meteorisms) Kolīts Dispepsija Gastrīts Apakšējā kuņģa-zarnu trakta asiņošana
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis Pazemināts bikarbonāta līmenis asinīs	Pazemināts kreatinīna līmenis asinīs
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi Nieze Sausa āda Ādas hiperpigmentācija
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Skeleta un muskuļu sāpes Sāpes mugurā Sāpes ekstremitātēs
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums	Drudzis Sāpes krūtīs Drebuļi
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Zoba lūzums

^a Sāpes vēderā ietver sāpes vēderā un sāpes vēdera augšdaļā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Nevēlamas kuņģa-zarnu trakta blakusparādības

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija kuņģa-zarnu trakta blakusparādības (vemšana [85,7 %], caureja [77,8 %], slikta dūša [38,1 %]). No pacientiem, kuriem bija ar ārstēšanu saistīta vemšana, 29 (53,7 %) pacientiem bija 1. smaguma pakāpes vemšana (definēta kā nav nepieciešama iejaukšanās) un 25 (46,3 %) bija 2. smaguma pakāpes vemšana (definēta kā ambulatorā intravenoza hidratācija; nepieciešama medicīniska iejaukšanās). No šiem pacientiem, kuriem bija ar ārstēšanu saistīta slikta dūša, 23 (95,8 %) bija 1. smaguma pakāpes slikta dūša (definēta kā ēstgribas zudums, nemainot ēšanas paradumus), un 1 (4,2 %) pacientam bija 2. smaguma pakāpes slikta dūša (definēta kā samazināta perorāla lietošana, neradot ievērojamu ķermeņa masas zudumu, dehidratāciju vai malnutrīciju). ProLon1 terapijas pirmajos četros mēnešos 19 (67,9 %) pacientiem bija vemšana un 10 (35,7 %) pacientiem bija slikta dūša. Terapijas beigās 4 (14,3 %) pacientiem bija nepieciešami līdzekļi pret vemšanu vai pret sliktu dūšu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kopumā 4 pacienti pārtrauca ārstēšanu, galvenokārt sliktas dūšas vai vemšanas dēļ.

Lielākajai daļai pacientu, kuriem bija ar ārstēšanu saistīta caureja (aptuveni 94 %), bija viegla vai vidēji smaga caureja; 38 (77,6 %) pacienti ziņoja par 1. smaguma pakāpes (kas definēta kā mazāk nekā 4 vēdera izejas dienā salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni) un 8 (16,3 %) pacienti ziņoja par 2. smaguma pakāpes ar ārstēšanu saistītu caureju (kas definēta kā vēdera izejas palielināšanās par 4–6 reizēm dienā salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni; ierobežoja ikdienas dzīves instrumentālās aktivitātes). Trīs (6,1 %) pacienti ziņoja par 3. smaguma pakāpes caureju (kas definēta kā vēdera izejas palielināšanās par 7 vai vairāk reizēm dienā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli; nepieciešama hospitalizācija; ļoti izteikta stomas izdalījumu palielināšanās salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli; ierobežotas ikdienas dzīves pašaprūpes aktivitātes). ProLon1 terapijas pirmajos četros mēnešos 23 (82,1 %) pacientiem bija caureja, bet līdz terapijas beigām 3 (10,7 %) pacientiem bija caureja. Divpadsmit (42,9 %) pacienti tika ārstēti ar loperamīdu.

Elektrolītu novirzes

Elektrolītu novirzes (hipermagnēmija, hipokaliēmija, hiponatriēmija) bija 4 (6,3 %) pacientiem. No 2 pacientiem, kuriem bija hipermagnēmija, 2 (100 %) pacientiem bija 1. smaguma pakāpes hipermagnēmija (kas definēta kā > normas augšējās robežas [NAR] līdz 3,0 mg/dl; > NAR līdz 1,23 mmol/l). No diviem pacientiem, kuriem bija hipokaliēmija, 1 (50 %) pacientam bija 1. smaguma pakāpes hipokaliēmija (kas definēta kā < normas apakšējās robežas [ZNR] līdz 3,0 mmol/l) un 1 (50 %) pacientam bija 3. smaguma pakāpes hipokaliēmija (kas definēta kā < 3,0 līdz 2,5 mmol/l; nepieciešama hospitalizācija). No 1 pacienta, kuram bija hiponatriēmija, 1 (100 %) pacientam bija 1. smaguma pakāpes hiponatriēmija (kas definēta kā < ZNR līdz 130 mmol/l). Dehidratācija bija 3 (4,8 %) pacientiem. No 3 pacientiem, kuriem bija dehidratācija, 1 (33,3 %) pacientam bija 1. smaguma pakāpes dehidratācija (kas definēta kā palielināts iekšķīgi lietojamo šķidrumu daudzums, sausas gļotādas, samazināts ādas turgors) un 2 (66,7 %) pacientiem bija 2. pakāpes dehidratācija (kas definēta kā nepieciešami intravenozi ievadāmi šķidrumi).

Aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās

Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis tika reģistrēts 14 (50,0 %) ProLon1 pacientiem. No pacientiem ar paaugstinātu alanīnaminotransferāzes līmeni 11 (78,6 %) pacientiem bija 1. smaguma pakāpes paaugstināšanās (kas definēta kā augstāka par NAR līdz 3,0 reizēm virs NAR, ja sākotnējais līmenis bija normas robežās; no 1,5 līdz 3,0 reizēm augstāka par sākotnējo līmeni, ja sākotnējais līmenis bija normas robežās), 1 (7,1 %) pacientam bija 2. smaguma pakāpes paaugstināšanās (kas definēta kā no 3,0 līdz 5,0 reizēm virs NAR, ja sākotnējais līmenis bija normas robežās) un 2 (14,3 %) pacientiem radās 3. smaguma pakāpes paaugstināšanās (kas definēta kā no >5,0 līdz 20,0 x NAR, ja sākotnējais līmenis bija normas robežās; no >5,0 līdz 20,0 x sākotnējais līmenis, ja sākotnējais līmenis bija patoloģisks).

Paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis tika reģistrēts 18 (64,3 %) ProLon1 pacientiem. No šiem pacientiem 17 (94,4 %) pacientiem bija 1. smaguma pakāpes paaugstināšanās (kas definēta kā augstāka par NAR līdz 3,0 reizēm virs NAR, ja sākotnējais līmenis bija normas robežās; 1,5–3,0 reizes augstāks par sākotnējo līmeni, ja sākotnējais līmenis bija patoloģisks) un 1 (5,6 %) pacientam bija 3. smaguma pakāpes paaugstināšanās (kas definēta kā no >5,0 līdz 20,0 x NAR, ja sākotnējais līmenis bija normas robežās; >5,0 līdz 20,0 x sākotnējais līmenis, ja sākotnējais līmenis bija patoloģisks).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Akūtas pārdozēšanas gadījumā jānodrošina atbalstoša medicīniskā aprūpe saskaņā ar klīniskām indikācijām, tai skaitā šķidruma aizvietošana, lai izvairītos no elektrolītu līdzsvara traucējumiem un organisma stāvokļa galveno rādītāju rūpīga kontrole. Antidota pret lonafarnibu, kas paredzēts pārdozēšanas novēršanai, nav.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, dažādi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, ATĶ kods: A16AX20

Darbības mehānisms

Lonafarnibs ir slimību modificējošs līdzeklis, kas novērš farnesilēšanu, tādējādi samazinot progerīna un progerīnam līdzīgu patoloģisku olbaltumvielu uzkrāšanos šūnas iekšējā kodola membrānā. Tā rezultātā tiek saglabāta šūnu integritāte un normāla darbība. Progerīna un progerīnam līdzīgo olbaltumvielu uzkrāšanās lielo asinsvadu sienīgu šūnās izraisa iekaisumu un fibrozi.

Farmakodinamiskā iedarbība

QTc intervāla pagarināšanās

Pēc 200 mg lonafarniba divas reizes dienā (kopējā deva 400 mg/dienā) ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem novērotā C_{max} 10. dienā bija 2233 ng/ml, kas ir salīdzināms ar vidējo C_{max} 2695 ng/ml, kas novērots HGPS pacientu populācijā. Pie šādas lonafarniba iedarbības 10. dienā novērotas placebo koriģētās mazāko kvadrātu vidējās izmaiņas starp 0 un 20 ms no sākotnējā QTc intervāla, kas koriģēts atbilstoši sirds darbības ātrumam, izmantojot Fridericia formulu (QTcF).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Lonafarniba klīniskā efektivitāte un drošums tika novērtēts divos 2. fāzes pētījumos (ProLon1 un ProLon2). Abi pētījumi bija viena centra, atklāti, vienas grupas pētījumi, kuros vērtēja lonafarniba efektivitāti un drošumu pacientiem ar ģenētiski apstiprinātu HGPS vai apstrādes deficīta progeroīdu laminopātiju. Pētījumi tika kombinēti, lai veiktu apvienotu analīzi un novērtētu dzīvildzes atšķirības starp HGPS pacientiem, kuri tika ārstēti ar lonafarnibu, un tiem, kuri iepriekš nebija ārstēti ar lonafarnibu. Dzīvildze tika analizēta pēc 1, 2 un 3 gadiem, pamatojoties uz lonafarniba monoterapijas periodu ProLon1 vai ProLon2 un izmantojot vitālo statusu 2021. gada 1. augustā, ko citādi sauc par pēdējo novērošanu.

ProLon1 pētījumā piedalījās 28 pacienti (26 pacienti ar klasisku HGPS, 1 pacients ar neklasisku HGPS un 1 pacients ar progeroīdu laminopātiju ar *LMNA* heterozigotu mutāciju ar progerīnam līdzīgu olbaltumvielu uzkrāšanos). Pacienti saņēma lonafarnibu 24 – 30 mēnešu laikā. Pacienti uzsāka ārstēšanu ar lonafarnibu 115 mg/m² divas reizes dienā. Pēc četriem ārstēšanas mēnešiem pacientiem, kuriem bija laba panesamība, devu palielināja līdz 150 mg/m² divas reizes dienā. No 28 ārstētajiem pacientiem dzīvildzes novērtējumā bija iekļauti 27 pacienti ar HGPS (16 sievietes, 11 vīrieši). Vecuma

mediāna ārstēšanas sākumā 27 pacientiem bija 7,5 gadi (diapazons: no 3 līdz 16 gadiem). Pētījuma sākumā visi pacienti bija jaunāki par 18 gadiem.

ProLon2 pētījumā piedalījās 35 pacienti (34 pacienti ar klasisku HGPS un 1 pacients ar neklasisku HGPS). Pacienti saņēma lonafarnibu 12 – 36 mēnešu laikā. Pacientus ārstēja ar lonafarnibu 150 mg/m² divas reizes dienā. Visi 35 ārstētie pacienti bija iekļauti dzīvildzes novērtējumā. Vecuma mediāna ārstēšanas sākumā bija 6,0 gadi (diapazons: no 2 līdz 17 gadiem). Pētījuma sākumā visi pacienti bija jaunāki par 18 gadiem.

No 63 pacientiem ProLon1 un ProLon2 15 (24 %) bija nepieciešama zināma devu pielāgošana. Vienam (2 %) pacientam terapija tika pārtraukta, 11 (17 %) pacientiem devas lietošana tika pārtraukta un 3 (5 %) pacientiem deva tika samazināta. 10 pacientiem (10/63, 16 %) šāda rīcība bija saistīta ar kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumiem — zināmu un bieži sastopamu lonafarniba blakusparādību.

Retrospektīvā 3 gadu dzīvildzes analīze pamatojās uz mirstības datiem 62 HGPS pacientiem (27 iepriekš neārstēti pacienti ProLon1 un 35 iepriekš neārstēti pacienti ProLon2), kuri ārstēti ar lonafarniba monoterapiju, un datiem sapārotiem, neārstētiem pacientiem atsevišķā slimības dabiskās gaitas kohortā.

Ar lonafarnibu ārstēto HGPS pacientu vidējais mūža ilgums pirmo 3 novērošanas gadu laikā palielinājās vidēji par 0,44–0,47 gadiem (attiecīgi bez koriģēšanas pēc vecuma ārstēšanas sākumā un ar to). Tomēr pieejamo datu nenoteiktības dēļ šis rādītājs varētu būt tikai 2,4 mēneši.

Pēdējās novērošanas laikā (*t. i.*, 2021. gada 1. augustā) ar lonafarnibu ārstēto HGPS pacientu vidējais mūža ilgums palielinājās vidēji par 4,3 gadiem. Ņemot vērā datu kopās pieejamo ierobežoto informāciju, tas var būt tikai 2,6 gadi. Pēdējā novērošanas laika rezultāti jāinterpretē ar zināmu piesardzību, jo pacienti saņēma papildu (iespējams, ar ieguvumu) ārstēšanu.

Dzīvildzes analīzes kopsavilkums ir norādīts 4. tabulā.

4. tabula. Dzīvildzes analīzes kopsavilkums pacientiem ar Hačinsonsa-Gilforda progerijas sindromu (ar lonafarnibu ārstēti, salīdzinot ar ārēju slimības dabiskās gaitas kohortu)

	RMST* atšķirība gados (95 % TI)	Riska attiecība* (95 % TI)
3 gadu novērošana	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
pēdējā novērošana (2021. gada 1. augusts)	4,338 (2,551; 6,126) P1+P2	0,28 (0,154; 0,521) P1+P2
2 gadu novērošana	0,237 (0,074; 0,401) P1+P2	0,29 (0,097; 0,838) P1+P2
1 gada novērošana	0,094 (0,034; 0,154) P1+P2	0,20 (0,054; 0,732) P1+P2

TI = ticamības intervāls; P1 = ProLon1; P2 = ProLon2; RMST (*restricted mean survival time*)= ierobežots vidējais dzīvildzes laiks.

ProLon1 piedalījās 27 pacienti un ProLon2 — 35 pacienti.

*Aprēķini pamatojas uz šādu sapārošanu: katram lonafarniba pacientam randomizēti tika atlasīts pāra neārstēts tāda pašā dzimuma pacients no tā paša kontinenta. Lonafarniba pacienti tika saskaņoti pārī secīgi, no vecākā pacienta terapijas sākumā laikā līdz jaunākajam. Vecums terapijas sākumā neārstētam pacientam saskaņotā pārī tika pielīdzināts lonafarniba pacienta vecumam. Ja neārstētam pacientam bija ilgāka novērošana nekā ar lonafarnibu ārstētam pacientam, kurš bija pārī, tad šo novērošanu cenāja ar lonafarnibu ārstēta pacienta novērošanas laika beigās. RMST regresijas analīzē un riska attiecības Koksa (Cox) proporcionālā riska regresijas analīzē dzimums un kontinents bija stratifikācijas faktori, un vecums ārstēšanas sākumā bija kovariāts.

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Absolūtā biopieejamība nav novērtēta. Lonafarnibs tiek absorbēts perorāli. Laika līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai (t_{max}) mediāna bija 2–4 stundas. Pēc vairāku lonafarniba devu (100 mg divas reizes dienā 5 dienas) lietošanas veseliem brīvprātīgajiem vidējā maksimālā koncentrācija bija 964 ng/ml, ko novēroja vidēji 4 stundās (2–5 stundu diapazonā).

Veseliem brīvprātīgajiem iedarbība pēc vienas perorālas 75 mg lonafarniba devas, lietojot to kā neskartu kapsulu, tika salīdzināta ar iedarbību pēc vienas perorālas 75 mg lonafarniba kapsulas satura, kas sajaukts ar apelsīnu sulu, *banānu biezeni*, *jogurtu un mannas putru* (norādījumus par kapsulas satura sajaukšanu ar apelsīnu sulu, *banānu biezeni*, *jogurtu un mannas putru* skatīt 6.6. apakšpunktā) lietošanas. Pēc šīs sajaukšanas tika konstatēts, ka lonafarniba iedarbība palielinās vai samazinās, kā norādīts 5. tabulā.

5. tabula. Ietekme uz lonafarniba iedarbību, ja kapsulas saturs tiek sajaukts ar pārtiku

Miksta pārtika	C_{max}	AUC
Apelsīnu sula	↓9%	↓8%
Banānu biezenis	↓11%	↓7%
mannas putra	↑7%	↓9%
Jogurts	↑4%	↓12%

↑ = palielinājums; ↓ = samazinājums; AUC = laukums zem koncentrācijas līknes; C_{max} = maksimālā novērotā koncentrācija

Veseliem brīvprātīgajiem pēc vienas perorālas 100 mg lonafarniba devas lietošanas uzturs samazināja lonafarniba uzsūkšanos, un relatīvā perorālā biopieejamība pēc ēšanas, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, bija attiecīgi 48 % un 77 %, pamatojoties uz C_{max} un AUC. Vairāku lonafarniba devu lietošana kopā ar uzturu veselām pieaugušām personām būtiski neietekmēja biopieejamību un samazināja mainīgumu starp indivīdiem (~16 %).

Veseliem brīvprātīgajiem AUC_{TAU}/AUC_{0-12} akumulācijas attiecība ir aptuveni 4,46, bet C_{max} — 3,36.

Mainība viena cilvēka ietvaros ir 20,79 % C_{max} un 21,13 % AUC_{TAU} , un mainība starp indivīdiem ir 36,92 % C_{max} un 50,75 % AUC_{TAU} .

Izkliede

In vitro plazmas olbaltumvielu saistīšanās ar lonafarnibu bija ≥ 99 % koncentrācijas diapazonā no 0,5 līdz 40,0 mikrogramiem/ml. Asins un plazmas attiecība bija 0,992–1,56.

Lonafarniba farmakokinētika ir atkarīga no laika. Salīdzinot pētījumus ar veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem, kuri lietoja vienreizēju 75 mg lonafarniba devu, ar 75 mg lonafarniba lietošanu divas reizes dienā 5 dienas, atklāja, ka pēc vairāku lonafarniba devu lietošanas 5 dienas tā šķietamais izklijes tilpums samazinās par 60 % (attiecīgi 242 l un 97,4 l).

Biotransformācija

Lonafarnibs tiek plaši metabolizēts aknās. Lonafarnibs veidoja 50–57 % no profilētās plazmas radioaktivitātes. Abu interesējošo metabolītu kopējā atgūšana plazmā: HM17 (15,1 %) un HM21 (13,9 %), tāpēc kopumā tika atgūti 79–86 % no radioaktivitātes plazmā. Bieži sastopamie metabolisma ceļi ietvēra oksidāciju, dehidrogenēšanu un šo divu procesu kombinācijas. Lielāko daļu metabolītu radīja strukturālas izmaiņas lonafarniba piperidīna gredzena reģionā.

HM21 ir farmakoloģiski aktīvs metabolīts. Pēc 100 mg lonafarniba iekšķīgas lietošanas divas reizes dienā 5 dienas HM21 maksimālā koncentrācija plazmā 94,8 ng/ml rodas aptuveni pēc 4 stundām (diapazons: 3–6) ar AUC_{TAU} 864 ng·h/ml. Pēc 75 mg lonafarniba iekšķīgas lietošanas divas reizes

dienā 5 dienas HM21 maksimālā koncentrācija plazmā ir 82,1 ng/ml pēc aptuveni 3 stundām (diapazons: 3–5) ar AUC_{TAU} 767 ng·h/ml.

In vitro metabolisma pētījumi liecina, ka CYP3A4 un CYP3A5 galvenokārt ir atbildīgi par lonafarniba oksidatīvo metabolismu un ka lonafarnibs ir *in vivo* jutīgs CYP3A4 substrāts.

Urīnā un fēcēs tika raksturots/identificēts 21 metabolīts. Neviens neraksturīgs metabolīts nepārsniedza 5 % no devas.

Transportolbaltumvielas

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, lonafarnibs, visticamāk, ir P-glikoproteīna substrāts, nevis BCRP, OCT1, OATP1B1 un OATP1B3 substrāts.

Eliminācija

A ¹⁴C — absorbcijas, metabolisma un ekskrēcijas pētījums, kas tika veikts veseliem brīvprātīgajiem pēc vienas lonafarniba devas lietošanas, atklāja, ka no zālēm iegūta radioaktivitāte galvenokārt tika izvadīta ar fēcēm. Vidējā kumulatīvā radioaktivitātes ekskrēcija bija 61 % fēcēs un mazāk nekā 1 % urīnā līdz 24 stundām pēc devas lietošanas (kopējā atgūstamība bija ~62 % masas līdzsvara pētījumā).

Lonafarniba farmakokinētika ir atkarīga no laika. Salīdzinot pētījumus ar veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem, kuri lietoja vienreizēju 75 mg lonafarniba devu, ar 75 mg lonafarniba lietošanu divas reizes dienā 5 dienas, atklāja, ka pēc vairāku lonafarniba devu lietošanas 5 dienas tā klīrenss samazinājās par 75 % (attiecīgi 48,2 l/h un 12,1 l/h) un $t_{1/2}$ palielinājās par 60 % (attiecīgi 3,5 h pret 5,6 h).

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Lonafarnibs nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Lietojot vienlaicīgi vienu iekšķīgi lietojamu 50 mg lonafarniba devu (kombinācijā ar vienreizēju iekšķīgu 100 mg ritonavīra devu) pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, tika novērota līdzīga ietekme uz lonafarnibu, salīdzinot ar atbilstošu normālu kontroles grupu (normālu aknu darbību). Šie rezultāti liecina, ka pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu). Lonafarnibs ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu), jo ir sagaidāmas ar dekompensāciju saistītas drošuma problēmas caurejas riska dēļ (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Lonafarnibs (un, visticamāk, HM21) tiek plaši metabolizēts aknās. Tādēļ aknu darbības traucējumi, visticamāk, izraisīs lonafarniba iedarbības palielināšanos (ietekme uz HM21 nav zināma) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Lonafarnibs nav pētīts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lonafarnibs un HM21 tikai ierobežotā apmērā izdalās ar urīnu. Tāpēc nav sagaidāms, ka nieru darbības traucējumi ietekmēs lonafarniba un HM21 iedarbību.

Dzimums

Farmakokinētikas dati veseliem brīvprātīgajiem pēc vienas perorālas 100 mg lonafarniba devas liecina, ka lonafarniba iedarbība (AUC_{0-inf}) ir lielāka sievietēm (par 44 % lielāka) nekā vīriešiem. Dzimumam bija mazāka ietekme (26 %) uz C_{max} salīdzinājumā ar AUC_{0-inf} .

Vecums

Farmakokinētikas dati veseliem brīvprātīgajiem pēc vienas perorālas 100 mg lonafarniba devas liecina, ka lonafarniba iedarbība (AUC_{0-inf}) ir lielāka gados vecākiem cilvēkiem (par 59 % lielāka 65 gadus veciem vai vecākiem cilvēkiem), salīdzinot ar jaunākiem pacientiem vecumā no 18 līdz 45 gadiem. Vecumam bija mazāka ietekme (27 %) uz C_{max} salīdzinājumā ar AUC_{0-inf} .

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Lonafarnibs neietekmēja QT vai QTc intervālu jūrascūciņām un pērtiķiem netika novērotas elektrokardiogrammas (EKG) izmaiņas. Lonafarnibam bija vidēji izteikta un izolēta ietekme uz EKG QT intervālu žurkām pie aprēķinātās iedarbības, kas bija līdzīga tai, kāda novērota cilvēkiem.

Pētījumos ar pērtiķiem, kuru ilgums nepārsniedz 1 gadu, nebija iespējams noteikt devas līmeni, kuru lietojot, nenovēro nevēlamās blakusparādības (*no-observed-adverse-effect level* – NOAEL). Sistēmisku toksicitāti novēroja 3 mēnešu un 1 gada toksicitātes pētījumos ar žurkām un pērtiķiem, lietojot attiecīgi devas ≥ 30 un ≥ 10 mg/kg/dienā, kas atbilst iedarbībai, kas ir zemāka par to, kādu novēro pacientiem. Toksicitātes atrades ietvēra kaulu smadzeņu nomākumu, sēklinieku toksicitāti un limfoido toksicitāti žurkām un pērtiķiem, nieru izmaiņas žurkām (vakuolizācija, mineralizācija un iekšējās nieru serdes nekroze), kā arī caureju un elektroretinogrāfiskas izmaiņas pērtiķiem. Trīs mēnešu toksicitātes pētījumā ar pērtiķiem akūta saslimstība ar asiņošanu vairākos orgānos tika novērota nelielam skaitam pērtiķu, kuri saņēma 60 mg/kg/dienā, kas atbilst iedarbībai, kura līdzīga tai, kāda novērota cilvēkiem (150 mg/m² divas reizes dienā). Toksicitātes pētījumos ar pērtiķiem tīklenes fotoreceptoru atsevišķu šūnu nekrozes atradi acīs novēroja, lietojot ≥ 40 mg/kg/dienā. Trīs mēnešu novērošanas pētījumā elektroretinogrāfijas izmaiņas tika novērotas, lietojot ≥ 15 mg/kg/dienā, tai skaitā nozīmīgas skotopijas amplitūdas izmaiņas, lietojot 60 mg/kg/dienā, kas norāda uz nūjiņu šūnu traucējumiem un nakts redzes traucējumiem. Lonafarniba toksiskās ietekmes uz acīm NOAEL ir pieņemts 20 mg/kg/dienā, kas atbilst cilvēkiem novērotajai iedarbībai (150 mg/m² divas reizes dienā).

Lonafarnibs palielināja pirms un pēc implantācijas augļu zudumu un samazināja dzīvo augļu skaitu žurku mātītēm, lietojot devas ≥ 30 mg/kg/dienā. Šajā devas līmenī novēroja arī samazinātu mātītes ķermeņa masu un mazāku augļa ķermeņa masu. Mātītes toksicitātes un F1 metiena NOAEL ir pieņemts 10 mg/kg/dienā ar tādu aprēķināto iedarbības līmeni, kas ir mazāks par cilvēkiem novēroto iedarbību (lietojot 150 mg/m² divas reizes dienā).

Toksisku ietekmi uz reproduktīvajiem orgāniem novēroja žurku un pērtiķu tēviņiem, tai skaitā mazāku sēklinieku un sēklinieku piedēkļu masu, aspermiju, izmainītu spermatogēnēzi un spermatogoniju atliekas žurku tēviņiem, lietojot ≥ 90 mg/kg/dienā, un mazāku sēklinieku masu pērtiķu tēviņiem, lietojot mazāko testēto devu 10 mg/kg/dienā. NOAEL vai mazākā pārbaudītā deva attiecībā uz šādu iedarbību atbilst iedarbības līmeņiem, kas ir zemāki par iedarbības līmeņiem, kas novēroti cilvēkiem, lietojot 150 mg/m² divas reizes dienā.

Lonafarnibam bija teratogēns potenciāls klīniski nozīmīgas iedarbības gadījumā trušiem, bet bez toksicitātes mātītei, izraisot malformāciju un augļa skeleta attīstības variāciju sastopamības palielināšanos, ko novēroja, lietojot mazāko testēto devu 10 mg/kg/dienā, atbilst iedarbības līmenim, kas mazāks par cilvēkiem novēroto iedarbību, lietojot 150 mg/m² divas reizes dienā. Mātītes toksicitāti novēroja, lietojot ≥ 40 mg/kg/dienā, bet gan mātītes, gan embriofetālo toksicitāti, tai skaitā abortu, urīna krāsas izmaiņas, ķermeņa masas zudumu, palielinātu pēcimplantācijas zudumu un samazinātu augļa ķermeņa masu, novēroja, lietojot 120 mg/kg/dienā, kas atbilst iedarbībai, kas lielāka nekā cilvēkiem (attiecīgi ~ 2–25 reizes lielāka nekā iedarbība cilvēkam, lietojot 150 mg/m² divas reizes dienā). Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā ar žurkām lonafarnibam nebija nevēlamas ietekmes uz F1 un F2 paaudzēm. Lonafarnibs izdalās pienā pēc iekšķīgas lietošanas žurkām laktācijas periodā, un piena un plazmas koncentrācijas vidējā attiecība pēc 12 stundām ir 1,5.

Kopumā lonafarnibs nav genotoksisks, pamatojoties uz *in vitro* testu, tai skaitā baktēriju reversās mutācijas testu un hromosomu aberācijas testu, kurā izmanto cilvēka perifēro asiņu limfocītus, rezultātiem. *In vivo* peļu kaulu mikrokodolu testā lonafarnibs nebija genotoksisks, ja devas no 50 līdz 60 mg/kg/dienā (intraperitoneāla injekcija) tika ievadītas attiecīgi peļu tēviņiem un mātītēm. Tomēr šie devu līmeņi ir zemāki par klīniski nozīmīgo devu.

Lonafarniba kancerogēnais potenciāls nav pētīts.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Povidons
Poloksamērs
Kroskarmelozes nātrija sāls
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Želatīns (E 171)
Titāna dioksīds
Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E 172) (tikai 75 mg kapsulas)
Saulespuķu lecitīns (E 322)

Melnā tinte

Šellaka
Melnais dzelzs oksīds (E 172)
Propilēnglikols
Amonjaka šķīdums
Kālija hidroksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Derīguma termiņš

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ABPE pudele, kas satur desikantu kārbā un kapsulas, ar indukcijas noslēgu un polipropilēna vāciņu. Iepakojumā 30 cietās kapsulas.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Pacienti, kuri nespēj norīt veselas kapsulas

Ja kapsulas nevar norīt veselas, tās var atvērt un kapsulas saturu sajaukt ar apelsīnu sulu, banānu biezeni, jogurtu vai mannas putru. Kapsulas saturu **nedrīkst** sajaukt ar **ābolu biezeni, zemesriekstu sviestu vai auzu pārslu putru**.

1. darbība. Sajaucot ar apelsīnu sulu, izmantojiet tīru zāļu trauciņu un izmēriet vai nu 5 ml, vai 10 ml apelsīnu sulas. Varat izvēlēties lietot 5 ml vai 10 ml apelsīnu sulas.

Sajaucot ar mīkstu pārtiku, nomēriet 1 vai 2 tējkarotes banānu biezeņa, jogurta vai mannas putras. Jūs varat izvēlēties izmantot 1 vai 2 tējkarotes banānu biezeņa, jogurta vai mannas putras.

2. darbība. Iepildiet **1. darbībā** nomērīto apelsīnu sulu, banānu biezeni, jogurtu vai mannas putru tīrā traukā.

3. darbība. Turiet kapsulu virs trauka, kurā ir apelsīnu sula, banānu biezenis, jogurts vai mannas putra. Turiet kapsulu no abām pusēm starp īkšķi un rādītājpirkstu. Viegli pagriežot, atveriet kapsulu.

4. darbība. Iztukšojiet kapsulas saturu tieši traukā ar apelsīnu sulu, banānu biezeni, jogurtu vai mannas putru.

5. darbība. Izmantojot tīru karoti, labi samaisiet kapsulas saturu ar apelsīnu sulu, banānu biezeni, jogurtu vai mannas putru. Ja jālieto tikai viena kapsula, pārejiet pie **7. darbības**. Ja paredzēts lietot divas kapsulas, pārejiet pie **6. darbības**.

6. darbība. Ja jālieto divas kapsulas, atkārtojiet 1.–5. darbību ar otro kapsulu. Kad pabeidzat, pārejiet pie **7., 8. un 9. darbības**.

7. darbība. Izlietojiet visu maisījumu kopā ar ēdienu apmēram 10 minūšu laikā pēc sagatavošanas. Katra deva ir jāiemaisa un jāizlieto 10 minūšu laikā. Maisījums jāsatavo tikai tad, kad to ir paredzēts lietot.

8. darbība. Ja izmantojat apelsīnu sulu, izskalojiet apelsīnu sulas mērīšanai izmantoto zāļu trauciņu un piepildiet to ar 5 ml ūdens katrai kapsulai, kas sajaukta ar apelsīnu sulu. Ja izmantojat mīkstu pārtiku, piepildiet tīru zāļu trauciņu ar 5 ml ūdens katrai kapsulai, sajaucot to ar banānu biezeni, jogurtu vai mannas putru.

9. darbība. Ielejiet **8. darbībā** iemērīto ūdeni traukā, ko izmantojāt Zokinvy un apelsīnu sulas vai mīkstas pārtikas sajaukšanai. Viegli pasvārstiet trauku ar ūdeni. Izdzeriet ūdeni.

Pacientiem, kuriem nepieciešama samazināta Zokinvy dienas deva

1. darbība. Sajaucot ar apelsīnu sulu, izmantojiet tīru zāļu trauciņu un izmēriet 10 ml apelsīnu sulas. Sajaucot ar mīkstu pārtiku, iemēriet 2 tējkarotes banānu biezeņa, jogurta vai mannas putras.

2. darbība. Iepildiet **1. darbībā** izmērīto apelsīnu sulu, banānu biezeni, jogurtu vai mannas putru tīrā traukā sajaukšanai.

3. darbība. Atkarībā no ārsta norādījumiem turiet vai nu Zokinvy 75 mg, vai 50 mg kapsulu virs trauka ar apelsīnu sulu, banānu biezeni, jogurtu vai mannas putru. Turiet kapsulu no abām pusēm starp īkšķi un rādītājpirkstu. Viegli pagriežot, atveriet kapsulu.

4. darbība. Iztukšojiet kapsulas saturu tieši traukā ar apelsīnu sulu, banānu biezeni, jogurtu vai mannas putru.

5. darbība. Izmantojot tīru karoti, labi samaisiet kapsulas saturu un apelsīnu sulu, banānu biezeni, jogurtu vai mannas putru.

6. darbība. Iepildiet 5 ml maisījuma no maisīšanas trauka tīrā zāļu trauciņā (5 ml apelsīnu sulas maisījuma vai 1 tējkarote mīkstas pārtikas maisījuma).

7. darbība. Izlietojiet 5 ml vai 1 tējkaroti maisījuma kopā ar ēdienu un aptuveni 10 minūšu laikā pēc sagatavošanas. Katra deva ir jāiemaisa un jāizlieto 10 minūšu laikā. Maisījums jāgatavo tikai tad, kad to ir paredzēts lietot.

8. darbība. Piepildiet iztukšoto zāļu trauciņu ar 5 ml ūdens.

9. darbība. Viegli pasvārstiet zāļu trauciņu ar ūdeni. Izdzeriet ūdeni.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Zokinvy 50 mg cietās kapsulas

EU/1/22/1660/001

Zokinvy 75 mg cietās kapsulas

EU/1/22/1660/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 18. jūlijs.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Uzņēmuma, kas atbild par zāļu izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZPLATĪŠANAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

Tā kā šī ir reģistrācija “izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS): lai sīkāk raksturotu Zokinvy drošumu, efektivitāti un ar veselību saistīto dzīves kvalitāti pacientiem ar Hačinsonsa-Gilforda progerijas sindromu un apstrādes deficīta progeroīdu laminopātiju, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz prospektīvās novērošanas kohortas pētījuma rezultāti, pamatojoties uz reģistru.	Kopā ar ikgadējo atkārtoto novērtējumu tiks iesniegti ikgadējie pētījuma ziņojumi

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (ZOKINVY 50 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zokinvy 50 mg cietās kapsulas
lonafarnib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 50 mg lonafarniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorijiet desikantu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1660/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zokinvy 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES MARĶĒJUMS (ZOKINVY 50 mg)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zokinvy 50 mg cietās kapsulas
lonafarnib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 50 mg lonafarniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorijiet desikantu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1660/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (ZOKINVY 75 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zokinvy 75 mg cietās kapsulas
lonafarnib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 75 mg lonafarniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorijiet desikantu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1660/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zokinvy 75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES MARKĒJUMS (75 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zokinvy 75 mg cietās kapsulas
lonafarnib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 75 mg lonafarniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorijiet desikantu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1660/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Zokinvy 50 mg cietās kapsulas

Zokinvy 75 mg cietās kapsulas

lonafarnib

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Informāciju par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāšai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējiēties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Zokinvy un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zokinvy lietošanas
3. Kā lietot Zokinvy
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zokinvy
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zokinvy un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Zokinvy

Zokinvy satur aktīvo vielu lonafarnibu.

Kādam nolūkam Zokinvy lieto

Šīs zāles lieto, lai ārstētu pacientus no 12 mēnešu vecuma ar šādiem retiē traucējumē:

- Hačinsonsa-Gilforda progerijas sindroms;
- apstrādes deficēta progeroēdu laminopātējas.

Šīs slimības izraisa izmaiņas gēnos, kas nepieciešami noteiktu olbaltumvielu ražošanai. Šo olbaltumvielu normas varianti palīdz uzturēt šūnas stipras un stābilas. Tomēr izmaiņētie gēni izraisa kaitēgu olbaltumvielu formu, ko sauc par progerēnu vai progerēnam līdzēīgām olbaltumvielām, uzkrāšanos. Šīs kaitēgās olbaltumvielas izraisa šūnu bojājumus, kas līdzēīgi novecošanas ietekmei.

Kā Zokinvy darbojas

Zokinvy darbojas, palēdzot samazināt kaitēgu progerēna vai progerēnam līdzēigu olbaltumvielu uzkrāšanos.

2. Kas Jums jāzina pirms Zokinvy lietošanas

Nelietojiet Zokinvy šādos gadējumos:

- ja Jums ir alerēģija pret lonafarnibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- kopā ar zālēm, kas zināmas kā spēcēģi CYP3A inhibitori (tie var samazināt Zokinvy noārdēšanas organismā, izraisot vairāk blakusparādēbu; skatēit tālāk “Citas zāles un Zokinvy”);

- ar zālēm midazolāmu;
- ar zālēm atorvastatīnu, lovastatīnu, simvastatīnu;
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi.

Bridinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Zokinvy lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja:

- Jums ir bijusi QTc intervāla pagarināšanās vai citi sirdsdarbības traucējumi, lēna sirdsdarbība vai zems magnija vai kālija līmenis (skatīt 4. punktu);
- esat vecāks par 10 gadiem. Ārstēšanas rezultāti var atšķirties atkarībā no vecuma, kad sākat lietot Zokinvy;
- Jums ir pastāvīga vemšana vai caureja un ilgstošs ēstgribas vai ķermeņa masas zudums (skatīt 4. punktu);
- sākat lietot pretcaurejas zāles loperamīdu. Ņemot vērā Zokinvy un loperamīda mijiedarbību, ārstam būs svarīgi sniegt norādījumus par devām un uzraudzīt šo zāļu lietošanu;
- Jums tiek plānota operācija. Jūs nedrīkstat lietot midazolāmu — zāles, ko parasti lieto operācijas laikā — kopā ar Zokinvy. Ārsts var sniegt norādījumus par šo situāciju;
- Jums ir paaugstināts aknu enzīmu līmenis asins analīzēs. Šo zāļu lietošanas laikā ārstam ir jākontrolē Jūsu aknu darbība;
- Jums attīstās nieru darbības traucējumu simptomi. Šo zāļu lietošanas laikā ārstam ir jākontrolē Jūsu nieru darbība;
- ja Jums rodas jebkādas jaunas redzes izmaiņas. Šo zāļu lietošanas laikā ārstam ir jākontrolē Jūsu redze un acu veselība;
- lietojat zāles, kas ir vidēji spēcīgs vai spēcīgs CYP3A induktors. No Zokinvy pievienošanas esošajai ārstēšanai ar šāda veida zālēm jāizvairās (skatīt “Citas zāles un Zokinvy” turpmāk);
- lietojat zāles, kas ir vidēji spēcīgs CYP3A inhibitors. Zokinvy pievienojot esošajai ārstēšanai ar šāda veida zālēm, jāievēro piesardzība (skatīt “Citas zāles un Zokinvy” turpmāk);
- Jums ir CYP3A4 disfunkcionāls polimorfisms;
- Jums ir progeroīdu sindroms, ko izraisa mutācija citā gēnā, kas nav *LMNA* vai *ZMPSTE24*, un kas neizraisa kaitīgu olbaltumvielu, ko sauc par progerīnu vai progerīnam līdzīgām olbaltumvielām, uzkrāšanos. Nav sagaidāms, ka Zokinvy būs efektīvas šāda veida progeroīdu sindromiem. Progeroīdu sindromu piemēri, kuru gadījumā nav sagaidāms, ka Zokinvy nodrošinās ieguvumu, ir Vernera sindroms, Blūma sindroms, Rotmunda–Tomsona sindroms, Kokeina sindroms, pigmentozā kseroderma, trihotiodistrofija un ataksijas–teleangiektāzijas sindroms.

Ārstēšanās ar Zokinvy laikā

- ja lietojot šīs zāles, Jums rodas apziņas zudums vai neregulāra sirdsdarbība, nekavējoties informējiet par to ārstu, jo tas var būt nopietnas sirds slimības pazīme. QT intervāla pagarināšanās vai neregulāra sirdsdarbība var izraisīt pēkšņu nāvi.

Uzraudzība ārstēšanas ar Zokinvy laikā

Ārstēšanas laikā tiks veikti regulāri laboratorijas testi, tostarp asins analīzes. Šie testi ļaus uzraudzīt elektrolītu līmeni organismā (kālija, magnija). Tie ir svarīgi sirds darbībai.

Sirdsdarbība tiks pārbaudīta arī ar ierīci, kas mēra sirds elektrisko aktivitāti (tests, ko sauc par “EKG”).

Bērni

Nedodiet šīs zāles bērniem, kuri jaunāki par 12 mēnešiem, jo tās nav pētītas šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Zokinvy

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai varētu lietot.

Lietojot kopā, dažas zāles var mijiedarboties ar Zokinvy. Tālāk minētās zāles **nedrīkst lietot** ar Zokinvy:

- zāles, kas ir spēcīgi CYP3A inhibitori (tās var samazināt Zokinvy noārdīšanos organismā, izraisot vairāk blakusparādību; konsultējieties ar farmaceitu vai ārstu, vai kādas no citām Jūsu zālēm nav šāda veida zāles);
- midazolāms (lieto krampju ārstēšanai un ķirurģisku procedūru laikā — pastāstiet ārstam, ka lietojat Zokinvy, ja Jums ir plānota operācija);
- atorvastatīns, lovastatīns vai simvastatīns (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs)

Šādas zāles **jālieto ar piesardzību**, lietojot kopā ar Zokinvy:

- zāles, kas ir vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori (Zokinvy pievienojot esošajai ārstēšanai ar šāda veida zālēm, jāievēro piesardzība; ja kādas no Jūsu lietotajām zālēm ir šāda veida, konsultējieties ar farmaceitu vai ārstu). Ja Jūs jau lietojat šāda veida zāles, ārsts var samazināt Zokinvy sākuma devu;
- zāles, kas ir spēcīgi, vidēji spēcīgi vai vāji CYP3A induktori (tie var palielināt Zokinvy noārdīšanos organismā, padarot šīs zāles mazāk efektīvas; konsultējieties ar farmaceitu vai ārstu, vai kādas no citām Jūsu zālēm nav šāda veida zāles);
- loperamīds (lieto caurejas ārstēšanai). Loperamīda deva nedrīkst pārsniegt 1 mg dienā. Bērni līdz 2 gadu vecumam nedrīkst lietot loperamīdu;
- metformīnu (lieto 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai);
- zāles, kas ir CYP2C19 substrāti (konsultējieties ar farmaceitu vai ārstu, vai kādas no citām Jūsu zālēm nav šāda veida zāles). Ja Jums ir jālieto CYP2C19 substrāts, ārstam var būt jāpielāgo Jūsu CYP2C19 substrāta deva un rūpīgāk jākontrolē Jūsu blakusparādības;
- divšķautņu asinszāle vai divšķautņu asinszāli saturošas zāles (augu izcelsmes zāles, ko lieto vieglas depresijas ārstēšanai);
- zāles, kas ir P-glikoproteīna substrāti (konsultējieties ar farmaceitu vai ārstu, vai kādas no citām Jūsu zālēm nav šāda veida zāles). Ja Jums ir jālieto P-glikoproteīna substrāts, ārstam var būt jāpielāgo P-glikoproteīna substrāta deva un rūpīgāk jākontrolē Jūsu blakusparādības;
- zāles, kas ir OCT1 substrāti (konsultējieties ar farmaceitu vai ārstu, vai kādas no citām Jūsu zālēm nav šāda veida zāles);
- perorālos kontracepcijas līdzekļus;
- zāles, kas pieder pie pretaritmisko līdzekļu grupas (piemēram, amiodarons, disopiramīds, prokainamīds, hinidīns un sotalols);
- citas zāles, kas ietekmē sirdi (piemēram, hlorohīns, halofantrīns, klaritromicīns, haloperidols, metadons, moksifloksacīns).

Zokinvy kopā ar uzturu un dzērieniem

Nelietojiet Zokinvy kopā ar uzturu vai dzērieniem, kas satur greipfrūtus, dzērvenes, granātābolus vai rūgto (Seviļas) apelsīnu (piemēram, apelsīnu marmelādi). Ēdiens vai dzērieni, kas satur šos augļus, var pastiprināt Zokinvy blakusparādības.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Zokinvy nav pārbaudītas grūtniecēm.

Zokinvy nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Sievietēm reproduktīvā vecumā Zokinvy lietošanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas jāizmanto efektīva kontracepcija. Vīriešiem, kuru partneres ir sievietes reproduktīvā vecumā, Zokinvy

lietošanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas jāizmanto efektīva kontracepcija. Ja kontracepcijai izmanto sistēmiskos steroīdus, jāpievieno kontracepcijas barjermetode.

Nav zināms, vai Zokinvy izdalās mātes pienā un var ietekmēt ar krūti barotu bērnu. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, vispirms konsultējieties ar ārstu par ieguvumiem un iespējamajiem riskiem, ko var radīt šāda rīcība vai Zokinvy lietošanas pārtraukšana.

Vēl nav zināms, vai šīs zāles ietekmē vīriešu vai sieviešu fertilitāti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Zokinvy maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc Zokinvy lietošanas var rasties nogurums.

Zokinvy satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Zokinvy

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

- Zokinvy lieto kā 1 vai 2 kapsulas divas reizes dienā ar aptuveni 12 stundu starplaiku (no rīta un vakarā) kopā ar ēdienu. Zokinvy deva ir atkarīga no Jūsu auguma garuma un ķermeņa masas.
- Ārsts noteiks Jums pareizo Zokinvy sākuma devu. Tas var nozīmēt, ka jālieto dažāda stipruma kapsulas, lai iegūtu pareizo daudzumu. Pēc 4 mēnešus ilgas ārstēšanas ar Zokinvy ārsts var palielināt devu.
- Pārliecinieties, ka zināt, cik daudz kapsulu Jums jālieto katrā devā un kāds ir katras kapsulas stiprums. Palūdziet ārstam, farmaceitam vai medmāsai pierakstīt visu devu (tai skaitā katras devas kapsulas(-u) krāsu).
- Lietojiet kapsulas kopā ar uzturu, uzdzerot pietiekamu ūdens daudzumu, lai tās varētu norīt. Zokinvy lietošana kopā ar uzturu var palīdzēt samazināt blakusparādības.

Ja Jūs nevarat norīt veselu Zokinvy kapsulu

- Ja Jūs nevarat norīt veselu Zokinvy kapsulu, izmantojiet šādus norādījumus, lai samaisītu kapsulas saturu ar apelsīnu sulu, banānu biezeni, jogurtu vai mannas putru. Kapsulas saturu **nedrīkst** sajaukt ar **ābolu biezeni, zemesriekstu sviestu vai auzu pārslu putru**.

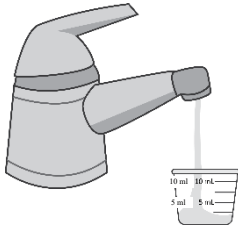
Kas jā dara, lai Zokinvy sajauktu ar apelsīnu sulu, banānu biezeni, jogurtu vai mannas putru

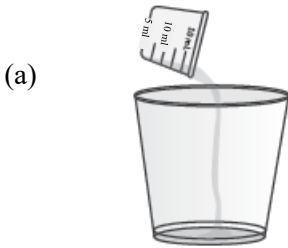
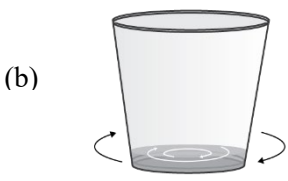
- Katrā lietošanas reizē samaisiet jaunu Zokinvy devu.
- Atlieciet malā Jūsu devai nepieciešamo Zokinvy kapsulu pareizu skaitu. Novietojiet kapsulu vai kapsulas uz tīras, līdzenas virsmas.
- Lietojiet tikai apelsīnu sulu, banānu biezeni, jogurtu vai mannas putru. Nelietojiet citu ēdienu, lai sajauktu Zokinvy.
- Sajaucot ar apelsīnu sulu: tīrs zāļu trauciņš ar 5 ml un 10 ml mērīšanas līmeņiem VAI, sajaucot ar banānu biezeni, jogurtu vai mannas putru: tīra tējkarote.
- Tīrs trauciņš katrai Zokinvy sajaucamajai kapsulai.
- Tīra karote maisījuma samaisīšanai.



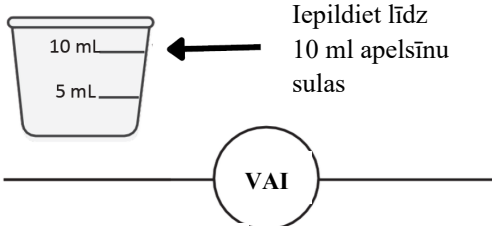
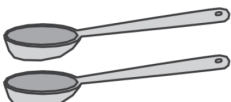
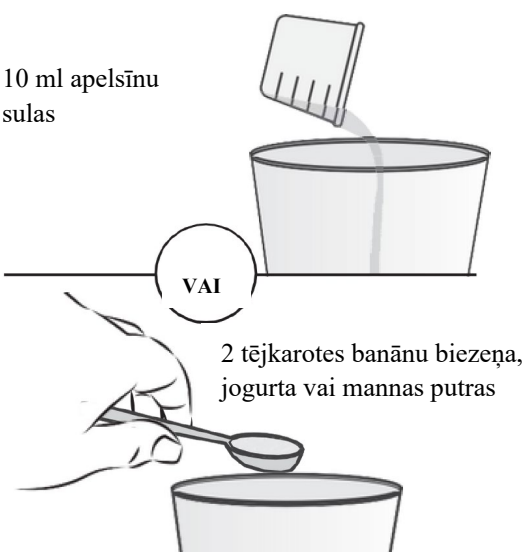
Kā sajaukt Zokinvy ar apelsīnu sulu, banānu biezeni, jogurtu vai mannas putru

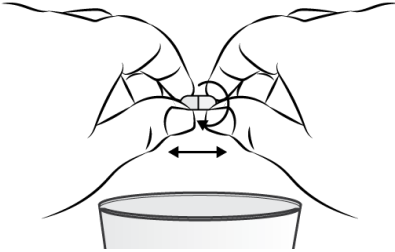
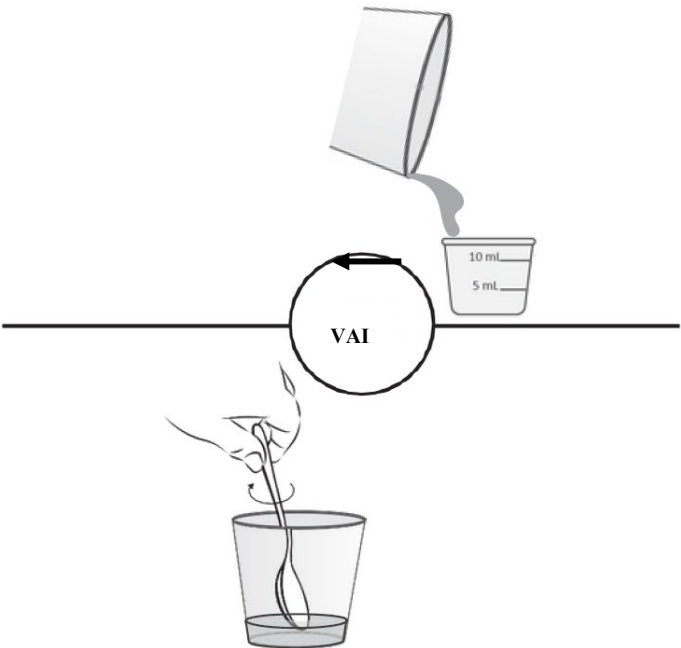
1. darbība (A attēls) - Sajaucot ar apelsīnu sulu, izmantojiet tīru zāļu trauciņu un izmēriet vai nu 5 ml, vai 10 ml apelsīnu sulas. - Sajaucot ar mīkstu ēdienu, izmēriet vai nu 1 vai 2 tējkarotes banānu biezeņa, jogurta vai <u>mannas putras</u>. - Varat izvēlēties lietot 5 ml vai 10 ml apelsīnu sulas VAI 1 vai 2 tējkarotes banānu biezeņa, jogurta vai <u>mannas putras</u>.	Iepildiet līdz vai nu 5 ml vai 10 ml VAI Var lietot 1 vai 2 tējkarotes banānu biezeņa, jogurta vai mannas putras
2. darbība Iepildiet 1. darbībā izmērīto apelsīnu sulu, banānu biezeni, jogurtu vai <u>mannas putru</u> tīrā traukā.	5 ml vai 10 ml apelsīnu sulas VAI 1 vai 2 tējkarotes banānu biezeņa, jogurta vai mannas putras

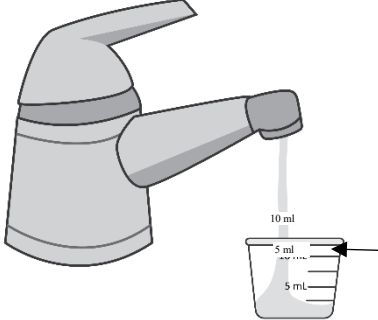
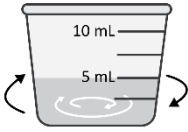
3. darbība - Turiet Zokinvy kapsulu virs trauka, kurā ir apelsīnu sula, banānu biezenis, jogurts vai <u>mannas putra</u>. - Turiet kapsulu no abām pusēm starp īkšķi un rādītājpirkstu. - Viegli pagriežot, atveriet kapsulu.	
4. darbība Iztukšojiet kapsulas saturu traukā ar apelsīnu sulu, banānu biezeni, jogurtu vai <u>mannas putru</u>.	
5. darbība - Izmantojot tīru karoti, labi sajauciet kapsulas saturu un apelsīnu sulu, banānu biezeni, jogurtu vai <u>mannas putru</u>. - Ja jālieto tikai viena kapsula, pārejiet pie 7. darbības. - Ja paredzēts lietot divas kapsulas, pārejiet pie 6. darbības.	
6. darbība - Ja tiks lietotas 2 kapsulas, atkārtojiet 1.–5. darbību ar otro kapsulu. - Kad otrā kapsula ir sajaukta, abas porcijas var apvienot vienā trauciņā vai atstāt katru savā trauciņā. - Kad pabeidzat, pārejiet pie 7., 8. un 9. darbības.	
7. darbība Izlietojiet visu Zokinvy maisījumu: - kopā ar ēdienu; - aptuveni 10 minūšu laikā pēc sagatavošanas. Katra deva ir jāsajauc un jāizlieto 10 minūšu laikā. Maisījums jāsatavo tikai tad, kad to ir paredzēts lietot.	LIETOJiet 
8. darbība Izmantojot apelsīnu sulu, izskalojiet apelsīnu sulas mērīšanai izmantoto zāļu trauciņu un piepildiet to ar 5 ml ūdens katrai kapsulai, kas sajaukta ar apelsīnu sulu.	

Izmantojot mīkstu ēdienu, piepildiet tīru zāļu trauciņu ar 5 ml ūdens katrai kapsulai, sajaucot to ar banānu biezeni, jogurtu vai mannas putru.	
9. darbība • Ielejiet 8. darbībā izmērīto ūdeni traukā, ko izmantojāt Zokinvy un apelsīnu sulas, banānu biezeņa, jogurta vai <u>mannas putras</u> sajaukšanai (a). • Viegli pasvārstiet trauku ar ūdeni (b). Izdzeriet ūdeni.	 (a)  (b)

Ja Jums ir nepieciešama samazināta Zokinvy dienas deva

1. darbība Sajaucot ar apelsīnu sulu, izmantojiet tīru zāļu trauciņu, izmēriet 10 ml apelsīnu sulas. Sajaucot ar mīkstu ēdienu, izmēriet 2 tējkarotes banānu biezeņa, jogurta vai <u>mannas putras</u>.	 Iepildiet līdz 10 ml apelsīnu sulas VAI Lietojiet 2 tējkarotes banānu biezeņa, jogurta vai mannas putras 
2. darbība Iepildiet 1. darbībā izmērīto apelsīnu sulu, banānu biezeni, jogurtu vai <u>mannas putru</u> tīrā traukā sajaukšanai.	 10 ml apelsīnu sulas VAI 2 tējkarotes banānu biezeņa, jogurta vai mannas putras

3. darbība - Atkarībā no ārsta norādījumiem turiet virs trauka ar apelsīnu sulu, banānu biezeni, jogurtu vai <u>mannas putru</u> vai nu Zokinvy 75 mg, vai 50 mg kapsulu. - Turiet kapsulu no abām pusēm starp īkšķi un rādītājpirkstu. - Viegli pagriežot, atveriet kapsulu.	
4. darbība Iztukšojiet kapsulas saturu traukā ar apelsīnu sulu, banānu biezeni, jogurtu vai <u>mannas putru</u>.	
5. darbība Izmantojot tīru karoti, labi samaisiet kapsulas saturu un apelsīnu sulu, banānu biezeni, jogurtu vai <u>mannas putru</u>.	
6. darbība Iepildiet pusi maisījuma no sajaukšanas trauka tīrā zāļu trauciņā (5 ml apelsīnu sulas maisījuma vai 1 tējkarote mīksta ēdiena maisījuma).	

7. darbība. Izdzeriet 5 ml vai 1 tējkaroti maisījuma no zāļu trauciņa: • kopā ar ēdienu; • aptuveni 10 minūšu laikā pēc sagatavošanas. Katra deva ir jāiemaisa un jāizlieto 10 minūšu laikā. Maisījums jāgatavo tikai tad, kad to ir paredzēts lietot.	LIETOJIET 
8. darbība Piepildiet zāļu trauciņu, ko izmantojāt maisījuma lietošanai, ar 5 ml ūdens.	
9. darbība Viegli pasvārstiet zāļu trauciņu ar ūdeni. Izdzeriet ūdeni.	

Lietojot Zokinvy, dzeriet daudz ūdens

Zokinvy lietošanas laikā ir svarīgi dzert daudz ūdens un citu šķidrumu. Tas var palīdzēt samazināt ar caureju vai vemšanu saistītos traucējumus.

Jautājiēt ārstam, cik daudz ūdens vai citu šķidrumu Jums jāizdzer katru dienu.

Ārsts pārrunās ar Jums, kurus šķidrumus Jūs varat dzert, lai nodrošinātu, ka katru dienu saņemat pareizu šķidruma daudzumu.

Nelietojiet ēdienu vai nedzeriet sulas, kas satur greipfrūtus, dzērvenes, granātābolus vai Seviļas apelsīnus (kurus sauc par skābajiem vai rūgtajiem apelsīniem).

Ja esat lietojis Zokinvy vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk kapsulu nekā noteikts, pārtrauciet zāļu lietošanu un sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Zokinvy

Ja esat aizmirsis lietot devu un ja līdz nākamajai plānotajai devai ir 8 stundas vai vairāk, lietojiet izlaisto devu pēc iespējas ātrāk kopā ar ēdienu. Ja pirms nākamās plānotās devas ir palikušas mazāk nekā 8 stundas, izlaidiet aizmirsto devu un turpiniet lietot Zokinvy nākamajā plānotajā devā.

Ja pārtraucat lietot Zokinvy

Nepārtrauciet Zokinvy lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja:

- Jums ir pastāvīga slikta dūša, vemšana vai caureja, kas izraisa ēstgribas zudumu, ķermeņa masas zudumu vai dehidratāciju. Vemšana vai caureja ir ļoti bieži sastopama (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) un var izraisīt elektrolītu trūkumu, kura gadījumā ir nepieciešama atbalstoša aprūpe. Ārsts var kontrolēt Jūsu ķermeņa masu, ēstgribu un to, cik daudz Jūs ēdat un dzerat, lai palīdzētu atklāt kādu no šiem iespējamajiem elektrolītu traucējumiem;
- jūtat reiboni, apreibuma sajūtu, ģīboni vai sirdsdarbības izmaiņas (ātra vai neregulāra sirdsdarbība). Ārsts var veikt elektrokardiogrammu (EKG), lai uzraudzītu Jūsu sirdsdarbību, un paņemtu asins paraugu, lai noteiktu elektrolītu līmeni.

Ja novērojat kādu no iepriekš minētajām nopietnajām blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asins analīzēs, kas liecina par aknu bojājumu;
- sāpes kuņģī;
- nogurums;
- aizcietējums;
- deguna blakusdobumu infekcijas vai citas augšējo elpceļu infekcijas;
- pazemināts hemoglobīna līmenis asins analīzēs;
- pazemināts bikarbonātu līmenis asins analīzēs;

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- smeldzošas sāpes ķermenī un sāpes ķermenī, tai skaitāt muguras sāpes un sāpes ekstremitātēs;
- drudzis;
- nātrija, kālija, albumīna un kreatinīna līmeņu pazemināšanās, par ko liecina asins analīzes;
- magnija līmeņa paaugstināšanās, par ko liecina asins analīzes;
- klepus;
- vēdera uzpūšanās;
- izsitumi;
- nieze (ādas nieze);
- cerebrāla išēmija (insults);
- galvassāpes;
- iesnas;
- aizlikts deguns;
- deguna asiņošana;
- sāpes kaklā;
- depresija;
- mutes pustula (mutes dobuma čūlas);
- sāpīgs, applaucējumam līdzīgs pietūkums anālās atveres tuvumā (perirektāls abscess);
- pneimonija;
- gripa;
- asins šūnu (piemēram, balto asins šūnu) skaita samazināšanās, ko apliecina asins analīzes;
- plaukstu un pēdu tirpšana;

- reibonis;
- resnās zarnas kairinājums, iekaisums vai čūlas (kolīts);
- gremošanas traucējumi (var būt vēdera uzpūšanās, diskomforts, pārāk pilna sajūta vai uzpūšanās sajūta);
- kuņģa gļotādas iekaisums (gastrīts);
- resnās zarnas, taisnās zarnas vai anālās atveres asiņošana;
- sausa āda;
- tumšāka āda (hiperpigmentācija);
- sāpes krūškurvī;
- drebuļi;
- zoba lūzums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zokinvy

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un marķējumā pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zokinvy satur

- Aktīvā viela ir lonafarnibs
Zokinvy 50 mg cietās kapsulas: katra kapsula satur 50 mg lonafarniba.
Zokinvy 75 mg cietās kapsulas: katra kapsula satur 75 mg lonafarniba.
- Citas sastāvdaļas ir:
Kapsulas saturs: kroskarmelozes nātrija sāls (skatīt 2. punktu “Zokinvy satur nātriju”), magnija stearāts, poloksamērs, povidons un koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Kapsulas apvalks:
Zokinvy 50 mg cietās kapsulas: želatīns, titāna dioksīds, dzeltenais dzelzs oksīds un saulespuķu lecītīns
Zokinvy 75 mg cietās kapsulas: želatīns, titāna dioksīds, dzeltenais dzelzs oksīds, sarkanais dzelzs oksīds un saulespuķu lecītīns
Apdrukas tinte: šellaka, melnais dzelzs oksīds

Zokinvy ārējais izskats un iepakojums

Zokinvy 50 mg cietās kapsulas ir necaurspīdīgas dzeltenas cietās kapsulas, kurām ir ar melnu tinti iespiests uzraksts “LNF” un “50”.

Zokinvy 75 mg cietās kapsulas ir necaurspīdīgas gaiši oranžas cietās kapsulas, kurām ir ar melnu tinti iespiests uzraksts “LNF” un “75”.

Pudeles iepakojumā ir 30 cietās kapsulas un desikants. Desikants atrodas kārbā, un kārba ir ievietota pudelē ar kapsulām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MĒNESIS un GADS

Šīs zāles ir reģistrētas “izņēmuma kārtā”.

Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu. Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.