

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zokinvy 50 mg kapsuli ibsin

Zokinvy 75 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Zokinvy 50 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula fiha 50 mg lonafarnib.

Zokinvy 75 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula fiha 75 mg lonafarnib.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa (kapsula)

Zokinvy 50 mg kapsuli ibsin

Kapsula iebsa ta' daqs 4 (5 mm x 14 mm), safra opaka b'"LNF" u "50" stampati bl-iswed.

Zokinvy 75 mg kapsuli ibsin

Kapsula iebsa ta' daqs 3 (6 mm x 16 mm), oranġjo ċar opak b'"LNF" u b'"75" stampati bl-iswed.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Zokinvy huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti minn 12-il xahar 'il fuq b'dijanjozi kkonfermata ġenetikament tas-sindrome ta' Hutchinson-Gilford, jew laminopatija proġerojde defiċjenti fl-ipproċessar assoċjata jew ma' mutazzjoni eterożigota ta' *LMNA* b'akkumulazzjoni tal-proteina simili għal progerin, jew mutazzjoni *ZMPSTE24* eterożigota jew komposta.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

It-trattament għandu jinbeda minn tabib b'esperjenza fit-trattament ta' pazjenti b'sindromi proġerojdi kkonfermati jew pazjenti b'sindromi metaboliki ġenetiċi rari.

Pożoloġija

Doża tal-bidu

Għall-indikazzjonijiet kollha, id-doża tal-bidu rakkomandata hija 115 mg/m² darbtejn kuljum. Il-formula Du Bois intużat fi provi kliniċi u għandha tintuża biex tiġi kkalkulata l-erja tas-superfiċje tal-ġisem għad-dożaġġ. Id-doži totali kollha ta' kuljum għandhom jitqarrbu għall-eqreb żieda ta' 25 mg u għandhom jinqasmu f'żewġ doži ugwali, jew kważi ugwali (ara t-Tabella 1). Id-doži għandhom jittiehdu madwar 12-il siegħa 'l bogħod minn xulxin (filgħodu u filgħaxija).

Tabella 1: Doża tal-bidu rakkomandata u skeda tal-ghoti għal dożaġġ ibbażat fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem ta' 115 mg/m²

Erja tas-superfiċje tal-ġisem (m ²)	Doża totali ta' kuljum imqarrba għall-eqreb 25 mg	Doża ta' filgħodu numru ta' kapsuli		Doża ta' filgħaxija numru ta' kapsuli	
		lonafarnib 50 mg	lonafarnib 75 mg	lonafarnib 50 mg	lonafarnib 75 mg
0.30 – 0.38	75		1*		1*
0.39 – 0.48	100	1		1	
0.49 – 0.59	125		1	1	
0.6 – 0.7	150		1		1
0.71 – 0.81	175	2			1
0.82 – 0.92	200	2		2	
0.93 – 1	225	1	1	2	

* Għal pazjenti b'erja tas-superfiċje tal-ġisem ta' 0.30 m² sa 0.38 m², il-kontenut ta' kapsula ta' 75 mg għandu jithallat ma' 10 mL ta' meraq tal-laring. Nofs it-tahlita (5 mL) hija ekwivalenti għal doża ta' 37.5 mg ta' lonafarnib. Din id- doża tiġi ppreparata u kkunsmata darbtejn kuljum (ara s-sezzjoni 6.6).

Doża ta' manteniment

Wara 4 xhur ta' trattament bl-użu tad-doża tal-bidu ta' 115 mg/m² darbtejn kuljum, id-doża għandha tiżdied għad-doża ta' manteniment ta' 150 mg/m² darbtejn kuljum (filgħodu u filgħaxija). Id-doži totali kollha ta' kuljum għandhom jitqarrbu għall-eqreb żieda ta' 25 mg u għandhom jinqasmu f'żewġ doži ugwali, jew kważi ugwali (ara t-Tabella 2).

Tabella 2: Doża ta' manteniment rakkomandata u skeda tal-ghoti għal dożaġġ ibbażat fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem ta' 150 mg/m²

Erja tas-superfiċje tal-ġisem (m ²)	Doża totali ta' kuljum imqarrba għall-eqreb 25 mg	Doża ta' filgħodu numru ta' kapsuli		Doża ta' filgħaxija numru ta' kapsuli	
		lonafarnib 50 mg	lonafarnib 75 mg	lonafarnib 50 mg	lonafarnib 75 mg
0.30 – 0.37	100	1		1	
0.38 – 0.45	125		1	1	
0.46 – 0.54	150		1		1
0.55 – 0.62	175	2			1
0.63 – 0.7	200	2		2	
0.71 – 0.79	225	1	1	2	
0.8 – 0.87	250	1	1	1	1
0.88 – 0.95	275		2	1	1
0.96 – 1	300		2		2

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża, id-doża għandha tittiehed malajr kemm jista' jkun, sa 8 sigħat qabel id-doża skedata li jkun imiss mal-ikel. Jekk ikun għad fadal inqas minn 8 sigħat qabel id-doża skedata li jmiss, id-doża maqbuża għandha tinqabeż u r-regimen tad-doża għandu jitkompla bid-doża skedata li jmiss.

Pazjenti li jieħdu d-doża tal-bidu ta' 115 mg/m² b'erja tas-superfiċje tal-ġisem ta' 0.30 m² sa 0.38 m² Il-pazjenti se jkollhom bżonn jirċievu doża ta' 75 mg kuljum (37.5 mg darbtejn kuljum). Il-kontenut ta' kapsula ta' lonafarnib ta' 75 mg għandu jithallat ma' 10 mL ta' meraq tal-laring. Nofs biss tat-tahlita ta' 10-mL se tiġi kkonsmata (ara s-sezzjoni 6.6).

Aggustament fid-doża għal pazjenti b'rimettar u/jew b'dijarea persistenti li twassal għal deidrazzjoni jew telf fil-piż

Għal pazjenti li ziedu d-doża tagħhom għal 150 mg/m² darbtejn kuljum u li qed jesperjenzaw episodji ripetuti ta' rimettar u/jew dijarea li jirriżultaw f' deidrazzjoni jew telf fil-piż (ara s-sezzjoni 4.4), id-doża tista' titnaqqas għad-doża tal-bidu ta' 115 mg/m² darbtejn kuljum. Id-doži kollha ta' kuljum għandhom jitqarrbu għall-eqreb zieda ta' 25 mg u għandhom jinqas f'żewġ doži ugwali, jew kważi ugwali (ara t-Tabella 1).

Prevenzjoni jew trattament ta' rimettar u/jew ta' dijarea li jwasslu għal deidrazzjoni jew telf fil-piż
Il-prevenzjoni jew it-trattament ta' rimettar u/jew ta' dijarea bi prodott mediċinali antiemetiku u/jew kontra d-dijarea jistgħu jiġu kkunsidrati (ara s-sezzjoni 4.4).

Aggustament tad-doża għal pazjenti li diġà qed jieħdu inibitur ta' CYP3A moderat (ara s-sezzjoni 4.5)
Meta żżid lonafarnib ma' kors ta' trattament eżistenti li jkun fih inibitur moderat ta' CYP3A, tista' tkun raġonevoli doża tal-bidu aktar baxxa ta' lonafarnib. Jekk l-inibitur moderat ta' CYP3A meħud fl-istess waqt jitwaqqaf, id-doża ta' lonafarnib tista' tiżdied (dożaġġ ibbażat fuq l-erja tas-superficje tal-gisem).

Aggustament tad-doża għal pazjenti b'polimorfizmi disfunzjonali magħrufa f'CYP3A4

Id-doża ta' kuljum ta' lonafarnib tal-pazjent għandha titnaqqas b'50 %, u d-doża mnaqqsa ta' kuljum għandha tinqas f'żewġ doži indaqs. Kull doża għandha tiġi agġustata għall-eqreb zieda ta' 25 mg. Il-kors tad-dożaġġ se jkun jew 25 mg darbtejn kuljum, 50 mg darbtejn kuljum jew 75 mg darbtejn kuljum. Il-pazjenti li jkollhom doża mnaqqsa ta' 50 mg kuljum (25 mg darbtejn kuljum) għandhom iħalltu l-kontenut ta' kapsula ta' lonafarnib ta' 50 mg ma' 10 mL ta' meraq tal-laring biex jiksbu d-doża korretta. Nofs (5 mL) biss tat-taħlita ta' 10-mL se jiġi kkunsmat (ara s-sezzjoni 6.6). Huwa rakkomandat monitoraġġ tal-QTc.

Aggustament tad-doża għal pazjenti li jeħtieġu midazolam parenterali għal proċedura kirurġika
L-użu konkomitanti ta' midazolam huwa kontraindikata (ara s-sezzjonijiet 4.3 u 4.5). Pazjenti li jeħtieġu midazolam parenterali għal proċedura kirurġika għandhom iwaqqfu lonafarnib għal 14-il jum qabel u jumejn wara l-għoti ta' midazolam.

Interazzjonijiet speċifiċi ma' ikel u xorb

Lonafarnib ma għandux jittieħed ma' ikel jew ma' meraq li fihom tronog, cranberries, rummien jew laring tal-bakkaljaw (eż., il-marmellata tal-laring), magħruf b'mod ieħor bħala laring qares jew morr (ara s-sezzjoni 4.5). It-teħid ta' lonafarnib ma' ikel jew xorb li fih dan il-frott jew meraq ta' dan il-frott jista' jżid ir-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' lonafarnib.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Ma huwa meħieg l-ebda agġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat (Child-Pugh Klassi A jew B, rispettivament). Lonafarnib huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh Klassi C) (ara s-sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Lonafarnib ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Minhabba li lonafarnib u l-metabolit HM21 jitneħħew biss b'mod limitat permezz tal-awrina, ma hemm bżonn tal-ebda agġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Il-pożoloġija hija l-istess fl-adulti u fit-tfal minn 12-il xahar 'il fuq.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' lonafarnib fit-tfal ta' inqas minn 12-il xahar ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli (ara sezzjoni 5.1).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Lonafarnib huwa maħsub għal użu orali. Il-kapsuli għandhom jinbelgħu sħaħ. Il-kapsula ma għandhiex tintmagħad. Kull doża għandha tittiehed mal-ikel.

Għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu l-kapsula sħiħa, fis-sezzjoni 6.6 hemm ipprovduti struzzjonijiet dwar it-taħlit tal-kontenut tal-kapsula mal-meraq tal-laring.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe membru ieħor tal-klassi tal-farnesyltransferase, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Użu konkomitanti ma' inibituri qawwija ta' CYP3A (ara s-sezzjoni 4.5).

L-użu konkomitanti ta' prodotti mediċinali li jiġu metabolizzati prinċipalment minn CYP3A4, bħal midazolam, atorvastatin, lovastatin u simvastatin (ara s-sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.5).

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh Klassi C) (ara s-sezzjoni 5.2).

4.4 Twissijiet partikolari u prekawzzjonijiet għall-użu

Età fil-bidu tat-trattament

It-trattament b'lonafarnib għandu jinbada hekk kif tkun saret dijanjożi. Id-*data* klinika tindika li l-benefiċċju tas-sopravivenza mistenni tat-trattament b' monoterapija f' pazjenti bis-sindromu ta' Hutchinson-Gilford (HGPS) li jibdew it-trattament fl-età ta' 10 snin jew aktar huwa inqas meta mqabbel ma' dawk li jibdew f'età iżgħar (ara s-sezzjoni 5.1).

Il-bidu tat-trattament b'lonafarnib f' pazjenti akbar fl-età għandu jkun ibbilanċjat kontra l-effetti sekondarji (*jiġifieri*, rimettar, dardir u dijarea) fl-ewwel ftit xhur tat-trattament.

Reazzjonijiet avversi gastrointestinali u deidratazzjoni

Ġew irrappurtati anormalitajiet fl-elettroliti (ipermagnesimja, ipokalimja, iponatremija) (ara s-sezzjoni 4.8). Is-severità tar-reazzjonijiet avversi gastrointestinali, speċjalment matul l-ewwel 4 xhur tat-trattament, għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib. Meta jseħhu reazzjonijiet avversi gastrointestinali, il-monitoraġġ tal-piż tal-pazjent, il-konsum tal-kaloriji u t-teħid ta' volum ta' fluwidu għandu jsir fuq bażi regolari. F'xi każijiet, dijarea persistenti tista' tirriżulta f'ipovolemija, li għandha tiġi trattata b'infużjoni jew oralment.

Pazjenti li jesperjenzaw dijarea u li jiġu trattati b'loperamide kontra d-dijarea għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' zieda fl-esponiment għal loperamide (ara s-sezzjoni 4.5).

Pazjenti li jeħtieġu midazolam parenterali għal proċedura kirurġika

L-għoti konkomitanti ta' lonafarnib u midazolam huwa kontraindikat (ara s-sezzjonijiet 4.3 u 4.5) minhabba riskju miżjud ta' sedazzjoni estrema u dipressjoni respiratorja. Għal pazjenti li jeħtieġu midazolam bħala komponent ta' anesteżija għal proċedura kirurġika, it-trattament b'lonafarnib għandu jitwaqqaf għal 14-il jum qabel u jumejn wara li jingħata midazolam parenterali.

Funzjoni anormali tal-fwied

Ġiet irrappurtata zieda fl-enzimi tal-fwied, bħal aspartate aminotransferase jew alanine aminotransferase (ara s-sezzjoni 4.8). Is-sinjali u s-sintomi ta' indeboliment fil-funzjoni tal-fwied

għandhom jiġu vvalutati fuq bażi konsistenti. Il-funzjoni tal-fwied għandha titkejjel kull sena jew fil-bidu ta' kwalunkwe sinjal jew sintomu ta' disfunzjoni tal-fwied għdid jew li jmur għall-aġġar.

Nefrotossicità

Lonafarnib ikkawża nefrotossicità fil-firien b'bidliet fil-kimika klinika u fl-analiżi tal-awrina, f'esponimenti fil-plażma bejn wieħed u ieħor daqs id-doża umana (ara s-sezzjoni 5.3). Is-sinjali u s-sintomi ta' indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi għandhom jiġu vvalutati fuq bażi konsistenti. Il-funzjoni tal-kliewi għandha titkejjel kull sena jew fil-bidu ta' kwalunkwe sinjal jew sintomu għdid jew li jmur għall-aġġar assoċjat ma' disfunzjoni tal-kliewi.

Tossicità tar-retina

Lonafarnib ikkawża tnaqqis fil-vista b'dawl baxx, dipendenti fuq ir-rod fix-xadini f'esponimenti fil-plażma simili għad-doża umana (ara s-sezzjoni 5.3). Għandha ssir evalwazzjoni oftalmoloġika kull sena u fil-bidu ta' kwalunkwe disturb viżiv għdid waqt it-terapija.

Użu konkomitanti ta' indutturi moderati u qawwija ta' CYP3A

L-użu konkomitanti ta' indutturi moderati u qawwija ta' CYP3A jista' jnaqqas l-effikaċja ta' monoterapija u dawn għandhom jiġu evitati (ara s-sezzjoni 4.5).

Użu konkomitanti ta' inibituri ta' CYP3A

L-użu konkomitanti ta' lonafarnib u inibituri qawwija ta' CYP3A huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3 u 4.5).

Użu konkomitanti ta' indutturi dgħajfa ta' CYP3A

L-użu konkomitanti ta' indutturi dgħajfa ta' CYP3A jista' jnaqqas l-effikaċja ta' lonafarnib u dan għandu jiġi evitat. Jekk l-użu tagħhom ma jkun jista' jiġi evitat, ma jkun meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' lonafarnib (ara s-sezzjoni 4.5).

Individwi b'polimorfizmi disfunzjonali magħrufa f'CYP3A4

Individwi b'polimorfizmu disfunzjonali magħruf f'CYP3A4 għandhom jibdew it-terapija b'50% tad-doża indikata. Huwa meħtieġ monitoraġġ tal-QTc (ara s-sezzjoni 4.2 u 4.5).

Sindromi proġerojdi oħrajn

Lonafarnib mhuwiex mistenni li jkun effettiv għat-trattament ta' sindromi proġerojdi kkawżati minn mutazzjonijiet fil-ġeni minbarra *LMNA* jew *ZMPSTE24* u laminopatiji mhux assoċjati mal-akkumulazzjoni ta' proteini simili għall-proteina. Lonafarnib mhuwiex mistenni li jkun effettiv fit-trattament tas-sindromi proġerojdi li ġejjin: Is-sindrome ta' Werner, is-sindrome ta' Bloom, is-sindrome ta' Rothmund-Thomson, is-sindrome ta' Cockayne, xeroderma pigmentosum, trikotjodistrofija u atassija-telangjektasja.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Zokinvy fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Lonafarnib huwa metabolizzat permezz ta' CYP3A4 u 3A5 u huwa magħruf ukoll li huwa inibitur moderat ta' CYP3A4. Għalhekk, huwa awtoinibitur tal-metabolizmu tiegħu stess. Hemm żieda ta' madwar 4 darbiet fis- C_{max} wara dozi multipli ta' lonafarnib (75 mg darbtejn kuljum għal 6 ijiem) meta

mqabbla ma' doża waħda ta' lonafarnib (75 mg). Ibbażat fuq il-valuri tas- C_{max} u l-AUC, akkumulazzjoni tas-sustanza attiva fi stat fiss kienet evidenti. L-istess kien jghodd għall-metabolit ewlieni ta' lonafarnib iżda b' ammont imnaqqas.

Lonafarnib bhala vittma

Inibituri qawwija ta' CYP3A

Meta lonafarnib ingħata flimkien ma' ketoconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A, f'individwi adulti b'saħħithom, ketoconazole (200 mg għal 5 doži) žied is- C_{max} ta' lonafarnib (doża waħda ta' 50 mg) bi 3.7 darbiet u l-AUC b'5.3 darbiet. Dan jista' jwassal għal žieda fir-riskju ta' reazzjonijiet avversi. Għalhekk, l-użu konkomitanti ta' lonafarnib u inibituri qawwija ta' CYP3A huwa kontraindikati (ara s-sezzjoni 4.3).

Inibituri moderati ta' CYP3A

Meta fluconazole (200 mg darba kuljum għal 4 ijiem), inibitur moderat ta' CYP3A4, jiġi miżjud ma' kors ta' doži multipli ta' lonafarnib (75 mg darbtejn kuljum għal 6 ijiem imbagħad jingħata flimkien ma' fluconazole għal 4 ijiem), id-differenzi fl-esponimenti għal lonafarnib mhux ikkunsidrati klinikament rilevanti (l-ebda bidla fis- C_{max} u tnaqqis ta' 1.2 darbiet fl-AUC). Ma hija osservata l-ebda inibizzjoni oħra minbarra l-effett awtoinibitorju wara doži multipli ta' lonafarnib meta jiżded l-inibitur moderat ta' CYP3A4 fluconazole mal-kors. Madankollu, iż-żieda ta' lonafarnib ma' kors eżistenti li jkun fih inibitur moderat ta' CYP3A teħtieġ kawtela, u doża tal-bidu aktar baxxa għandha mnejn tkun raġonevoli (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Inibituri dgħajfa ta' CYP3A

Ma sar l-ebda studju ta' interazzjoni bejn medicina u oħra b'inibitur dgħajjef ta' CYP3A. Ma huwa kkunsidrat meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża; madankollu, jekk l-użu konkomitanti ta' inibitur dgħajjef ta' CYP3A jinduci tossiċità persistenti, id-doża ta' lonafarnib għandha titnaqqas b'50 % u huwa rakkomandat monitoraġġ tal-QTc (ara s-sezzjonijiet 4.2 u 6.6).

Indutturi qawwija ta' CYP3A

L-ghoti flimkien ta' doża orali waħda ta' 50 mg lonafarnib (flimkien ma' doża orali waħda ta' 100 mg ritonavir) wara 600 mg rifampin darba kuljum għal 8 ijiem irrizulta fi tnaqqis fis- C_{max} ta' lonafarnib bi 12.5 darbiet u l-AUC kienet imnaqqsa b'50 darba, meta mqabbel ma' rifampin waħdu f'individwi adulti b'saħħithom. M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-effikaċja li turi li lonafarnib jibqa' effettiv meta jingħata fl-istess ħin ma' induttur qawwi ta' CYP3A. Għalhekk, l-użu konkomitanti ta' lonafarnib u induttur qawwi ta' CYP3A għandu jiġi evitat, u għandhom jiġu mfittxija alternattivi terapewtiċi (ara s-sezzjoni 4.4).

Indutturi moderati ta' CYP3A

Ma sar l-ebda studju ta' interazzjoni b'induttur moderat ta' CYP3A. Ma hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-effikaċja li turi li lonafarnib jibqa' effettiv meta jingħata fl-istess ħin ma' induttur moderat ta' CYP3A. Għalhekk, l-użu konkomitanti ta' lonafarnib u ta' induttur moderat ta' CYP3A għandu jiġi evitat, u għandhom jiġu mfittxija alternattivi terapewtiċi (ara s-sezzjoni 4.4).

Indutturi dgħajfa ta' CYP3A

Ma sar l-ebda studju ta' interazzjoni b'induttur dgħajjef ta' CYP3A. Ma hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-effikaċja li turi li lonafarnib jibqa' effettiv meta jingħata fl-istess ħin ma' induttur dgħajjef ta' CYP3A. Għalhekk, l-użu konkomitanti ta' lonafarnib u ta' induttur dgħajjef ta' CYP3A għandu jiġi evitat, u għandhom jiġu mfittxija alternattivi terapewtiċi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Jekk l-ghoti flimkien ma' induttur dgħajjef ta' CYP3A ma jstax jiġi evitat, zomm id-doża attwali ta' lonafarnib.

Jekk il-pazjent ma jkunx diġà ġie eskalat għad-doża ta' manteniment ta' 150 mg/m² darbtejn kuljum, il-hin taż-żieda fid-doża skedata tagħhom għandu jinżamm.

Ikel u meraq magħżul li jaffettwaw il-metabolizmu ta' lonafarnib

Tronog, il-cranberries, ir-rummien u l-laring tal-bakkaljaw (*ez.*, il-marmellata tal-laring), magħruf b' mod ieħor bħala laring qares jew morr, jinibixxu s-sistema ta' CYP3A. L-ingestjoni ta' ikel jew ta' meraq li jkun fihom dan il-frott għandha tiġi evitata waqt it-tehid ta' lonafarnib (ara s-sezzjoni 4.2).

Lonafarnib bħala awtur

Substrati ta' CYP3A4

Lonafarnib huwa inibitur ta' CYP3A4. Meta lonafarnib ingħata flimkien mas-substrat ta' CYP3A4 midazolam f'individwi adulti f'saħħithom, doži multipli ta' lonafarnib (100 mg darbtejn kuljum għal 5 ijiem konsekuttivi) ziedu s-C_{max} ta' midazolam (doża orali waħda ta' 3 mg) bi 2.8 darbiet u l-AUC b'7.4 darbiet. Din l-interazzjoni b'hekk iżżid ir-riskju ta' sedazzjoni estrema u depressjoni respiratorja. Għalhekk, l-użu konkomitanti ta' lonafarnib u midazolam huwa kontraindikata (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.4).

Ma sar l-ebda studju ta' interazzjoni b'inibituri ta' HMG-CoA reductase. L-inibituri ta' HMG-CoA reductase atorvastatin, lovastatin, u simvastatin kollha huma dipendenti fuq CYP3A għall-metabolizmu. Lonafarnib huwa inibitur qawwi bbażat fuq mekkaniżmu permezz ta' CYP3A *in vivo* u, meta jingħata flimkien ma' atorvastatin, lovastatin, jew simvastatin, lonafarnib huwa mistenni li jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn l-istatins. Dan jirriżulta f'riskju akbar ta' mijopatija inkluż rabdomijolizi. Għalhekk, l-użu konkomitanti ta' lonafarnib u atorvastatin, lovastatin u simvastatin huwa kontraindikata (ara s-sezzjoni 4.3).

Loperamide

Meta lonafarnib ingħata flimkien ma' loperamide f'individwi adulti b'saħħithom, doża multipla ta' lonafarnib (100 mg darbtejn kuljum għal 5 ijiem konsekuttivi) ziedet is-C_{max} ta' loperamide (doża orali waħda ta' 2 mg) bi 3.1 darbiet u l-AUC b'4 darbiet. Id-doża ta' loperamide ma għandhiex taqbeż il-1 mg kuljum (ara s-sezzjoni 4.4). F'każ li tingħata aktar minn 1 mg ta' loperamide kuljum, id-doża għandha tiżdid bil-mod b'kawtela kif meħtieġ għat-trattament ta' dijarea.

Substrati ta' CYP2C19

Meta lonafarnib ingħata flimkien mas-substrat ta' CYP2C19 omeprazole f'individwi adulti b'saħħithom, doża multipla ta' monoterapija (75 mg darbtejn kuljum għal 5 ijiem konsekuttivi) ziedet is-C_{max} ta' omeprazole (doża orali waħda ta' 40 mg) bi 28 % u l-AUC b'60 %. Pazjenti li jkunu qed jieħdu prodotti mediċinali li huma substrati ta' CYP2C19 għandhom jiġu mmonitorjati matul dan il-perjodu għal reazzjonijiet avversi potenzjali, b'agġustamenti fid-doża jsiru kif meħtieġ.

MATE1 u MATE2-K

Abbażi ta' *data in vitro*, lonafarnib huwa inibitur ta' MATE1/MATE2-K f'koncentrazzjonijiet sistemiċi massimi klinikament rilevanti u jista' potenzjalment jipprecipita interazzjoni klinikament rilevanti. Bħalissa, l-uniku sottostrat klinikament identifikat ta' MATE1/MATE2-K huwa l-metformin. L-użu konkomitanti ta' metformin u lonafarnib għandu jiġi evitat. Jekk tkun meħtieġa metformina, it-tobba għandhom jimmonitorjaw bir-reqqa lill-pazjent għal interazzjonijiet ma' lonafarnib.

Substrati ta' glikoproteina P

Meta lonafarnib ingħata flimkien mas-substrat tal-glikoproteina P fexofenadine f'individwi adulti b'saħħithom, doża multipla ta' lonafarnib (100 mg darbtejn kuljum għal 5 ijiem konsekuttivi) ziedet

is- C_{max} ta' fexofenadine (doża orali waħda ta' 180 mg) b'21 % u l-AUC b'24 %. Meta lonafarnib jinghata flimkien ma' substrati ta' glikoproteina-P (eż., digoxin, dabigatran) fejn bidliet minimi fil-koncentrazzjoni jistgħu jwasslu għal tossiċitajiet serji jew ta' periklu għall-ħajja, immonitorja għal reazzjonijiet avversi u naqqas id-doża tas-substrat ta' glikoproteina-P skont it-tikkettar tal-prodott approvat tiegħu.

Substrati tal-OCT1

Studji *in vitro* jindikaw li lonafarnib huwa inibitur ta' OCT1 f'koncentrazzjonijiet sistemici klinikament rilevanti. Madankollu, ir-rilevanza klinika bħalissa mhijiex magħrufa.

Kontraċettivi orali

Ma kien hemm l-ebda studju li vvaluta l-interazzjoni ta' lonafarnib konkomitanti u kontraċettivi orali. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi waqt it-trattament b'Zokinvy u għal tal-inqas ġimgħa wara d-doża finali (ara s-sezzjoni 4.6).

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi waqt it-trattament b'Zokinvy u għal tal-inqas ġimgħa wara d-doża finali. L-irġiel b'sieħba nisa ta' potenzjal riproduttiv għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'Zokinvy u għal mill-inqas 3 xhur wara d-doża finali.

L-effetti ta' Zokinvy fuq l-isterojdi kontraċettivi ma ġewx studjati. Għandu jiżdied metodu ta' kontraċezzjoni jekk sterojdi sistemici jintużaw għall-kontraċezzjoni.

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' lonafarnib f'nisa tqal. Studji f'animali wrew tossiċità riproduttiva (ara s-sezzjoni 5.3). Lonafarnib mhux irrakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jista' jkollhom it-tfal li ma jkunux qegħdin jużaw metodi ta' kontraċezzjoni.

Treddigh

Mhux magħruf jekk lonafarnib jitneħħiex fil-ħalib uman. Studji fuq l-animali wrew li lonafarnib jitneħħa fil-ħalib (għad-dettalji ara s-sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

Għandha tittieħed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-terapija b'lonafarnib, wara li jigi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

M'hemmx *data* dwar l-effetti ta' lonafarnib fuq il-fertilità fil-bnedmin. Fi studji fuq l-animali, lonafarnib irriżulta f'bidliet fis-sistema riproduttiva u r-riassorbimenti rġiel u nisa (ara s-sezzjoni 5.3). L-effett potenzjali ta' lonafarnib fuq il-fertilità fil-bnedmin bħalissa mhux magħruf.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Lonafarnib għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jista' jkun hemm għeja wara l-għoti ta' lonafarnib (ara s-sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi li jseħhu b'mod frekwenti huma: rimettar (86%), dijarea (78%), zieda fl-aspartate aminotransferase (64%), zieda fl-alanine aminotransferase (50%), tnaqqis fl-aptit (41%), nawsja (38%), ugiġh addominali (35%), gheja (29%), tnaqqis fil-piż (27%), stitikezza (18%) u infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (11%). Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi seħhew fl-ewwel 4 ġimgħat wara l-bidu tat-trattament u b'mod ġenerali naqsu b'mod stabbli b'zieda fid-durata tat-trattament.

L-aktar reazzjonijiet avversi serji huma zieda fl-alanine aminotransferase (3.6%), zieda fl-aspartate aminotransferase (3.6%), iskemija ċerebrali (3.2%), deni (1.6%) u deidratazzjoni (1.6%).

Lista f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li jseħhu fil-provi kliniċi huma ppreżentati fit-Tabella 3 skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi u t-Terminu Ppreferut. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). Ma' kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati f'ordni ta' frekwenza dejjem tonqos fi ħdan kull Sistema tal-Klassifika tal-Organi.

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju	Infezzjoni Rinite Gastroenterite Influwenza Pustula orali Axxess perirettali Pulmonite Sinusite
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Tnaqqis fl-emoglobina	Tnaqqis fl-għadd taċ-ċelloli bojod tad-demem
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit Tnaqqis fil-piż	Deidratazzjoni Ipermanezimja Ipokalemija Ipoalbuminimja Iponatrimja
Disturbi psikjatriċi		Burdata ta' dwejjaq
Disturbi fis-sistema nervuża		Iskemija ċerebrali Ugħigh ta' ras Sturdament Parestezija
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Soghla Epistassi Ugħigh laringeali/orofaringeali Kongestjoni fl-imnieher
Disturbi gastro-intestinali	Rimettar Dijarea Dardir Ugħigh addominali ^a Stitikezza	Gass Kolite Dispepsja Gastrite Emorraġija gastrointestinali aktar baxxa
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fl-aspartate aminotransferase Żieda fl-alanina amminotransferazi Tnaqqis fil-bikarbonat fid-demem	Tnaqqis fil-kreatinina fid-demem
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Raxx Ħakk Ġilda xotta Iperpigmentazzjoni tal-ġilda
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Ugħigh muskoloskeletal Ugħigh fid-dahar Ugħigh fl-estrematajiet
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Għeja	Deni Ugħigh fis-sider Tertir ta' bard
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		Ksur tas-snien

^a Ugħigh addominali jinkludi wġigh addominali u wġigh fin-naha ta' fuq tal-addome

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet gastrointestinali avversi

Reazzjonijiet avversi gastrointestinali (rimettar [85.7%], dijarea [77.8%], nawsja [38.1%]) kienu l-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b' mod frekwenti. Mill-pazjenti b'rimettar relatat mat-trattament, 29 (53.7 %) pazjent kellhom rimettar ta' Grad 1 (definit bhala l-ebda intervent mehtieg) u 25 (46.3 %) kellhom rimettar ta' Grad 2 (definit bhala idratazzjoni gol-vini outpatient; intervent mediku mehtieg). Minn dawn il-pazjenti b'nawsja relatata mat-trattament, 23 (95.8 %) kellhom nawsja ta' Grad 1 (definita bhala telf ta' aptit minghajr tibdil fid-drawwiet tal-ikel) u pazjent 1 (4.2 %) kellu nawsja ta' Grad 2 (definita bhala tehid orali mnaqqsa minghajr telf sinifikanti fil-piz, deidratazzjoni jew malnutrizzjoni). Matul l-ewwel 4 xhur ta' trattament fi ProLon1, 19-il pazjent (67.9%) kellhom rimettar u 10 (35.7%) pazjenti kellhom dardir. Sa tmiem it-terapija, 4 (14.3%) pazjenti kienu jehtiegu anti-emetici jew anti-nawsjanti (ara s-sezzjoni 4.4). Total ta' 4 pazjenti waqqfu t-trattament, l-aktar minhabba dardir jew rimettar.

Hafna mill-pazjenti b'dijarea relatata mat-trattament (madwar 94 %) esperjenzaw dijarea hafifa jew moderata; 38 pazjent (77.6 %) irrappurtaw Grad 1 (definit bhala zieda ta' inqas minn 4 ippurgar kuljum aktar mil-linja bazi) u 8 (16.3 %) pazjenti rrapportaw dijarea relatata mat-trattament ta' Grad 2 (definit bhala zieda ta' 4 sa 6 ippurgar kuljum aktar mil-linja bazi; u dan jillimita l-attivajiet strumentali tal-ghajxien ta' kuljum). Tliet (6.1%) pazjenti rrapportaw dijarea ta' Grad 3 (definita bhala zieda ta' 7 ippurgar jew aktar kuljum fuq il-linja bazi; rikoveru l-isptar indikat; zieda severa fil-produzzjoni tal-ostomija meta mqabbla mal-linja bazi; limitazzjoni tal-attivajiet ta' trattament personali tal-hajja ta' kuljum). Matul l-ewwel 4 xhur ta' trattament fi ProLon1, 23 (82.1%) pazjent kellhom dijarea; sa tmiem it-terapija, 3 (10.7%) pazjenti kellhom dijarea. Tnax-il pazjent (42.9%) gew trattati b'loperamide.

Anormalitajiet fl-elettroliti

L-anormalitajiet fl-elettroliti (ipermanjezemija, ipokalemija, iponatremija) gew esperjenzati minn 4 (6.3 %) pazjenti. Miż-2 pazjenti li esperjenzaw ipermanjezemija, 2 (100%) pazjenti kellhom ipermanjezemija ta' Grad 1 (definita bhala > limitu ta' fuq tan-normal [ULN] ghal 3.0 mg/dL; >ULN ghal 1.23 mmol/L). Miż-2 pazjenti li esperjenzaw ipokalemija, pazjent 1 (50%) kellu ipokalemija ta' Grad 1 (definita bhala <limitu aktar baxx tan-normal [LLN] ghal 3.0 mmol/L) u pazjent 1 (50%) kellu ipokalemija ta' Grad 3 (definita bhala <3.0 sa 2.5 mmol/L; rikoveru l-isptar indikat). Mill-pazjent 1 li esperjenza iponatremija, pazjent 1 (100 %) kellu iponatremija ta' Grad 1 (definita bhala <LLN ghal 130 mmol/L). Deidratazzjoni giet esperjenzata minn 3 (4.8 %) pazjenti. Mit-3 pazjenti li esperjenzaw deidrazzjoni, pazjent wiehed (33.3 %) kellu deidratazzjoni ta' Grad 1 (definita bhala zieda fil-fluwidi orali indikati; membrani mukuži xotti; tnaqqis fit-tibdil tal-gilda) u 2 (66.7 %) pazjenti kellhom deidratazzjoni ta' Grad 2 (definita bhala fluwidi gol-vini indikati).

Zidiet fl-aminotransferazi

Zieda fl-alanina aminotransferazi giet irregistrata ghal 14 (50.0% tal-pazjenti) pazjent ProLon1. Mill-pazjenti b'zieda fl-alanina aminotransferazi, 11-il pazjent (78.6 %) esperjenzaw zieda ta' Grad 1 (definita bhala akbar mill-ULN ghal 3.0 darbiet l-ULN jekk il-linja bazi kienet normali; 1.5 sa 3.0 darbiet il-linja bazi jekk il-linja bazi kienet anormali), 1 pazjent (7.1 %) esperjenza zieda ta' Grad 2 (definita bhala >3.0 sa 5.0 darbiet l-ULN jekk il-linja bazi kienet normali; >3.0 sa 5.0 darbiet l-ULN jekk il-linja bazi kienet anormali), u 2 (14.3 %) il-pazjenti esperjenzaw zieda ta' Grad 3 (definita bhala >5.0 sa 20.0 x l-ULN jekk il-linja bazi kienet normali; >5.0 sa 20.0 x il-linja bazi jekk il-linja bazi kienet anormali).

Zieda fl-aspartate aminotransferase giet irregistrata ghal 18-il pazjent (64.3%) ta' ProLon1. Minn dawn il-pazjenti, 17-il pazjent (94.4 %) esperjenzaw zieda ta' Grad 1 (definita bhala akbar mill-ULN ghal 3.0 darbiet l-ULN jekk il-linja bazi kienet normali; 1.5 sa 3.0 darbiet il-linja bazi jekk il-linja bazi kienet anormali) u 1 pazjent (5.6 %) esperjenza zieda ta' Grad 3 (definita bhala >5.0 sa 20.0 x ULN jekk il-linja bazi kienet normali; >5.0 sa 20.0 x il-linja bazi jekk il-linja bazi kienet anormali).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiggu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoragg kontinwu tal-bilanç bejn il-beneficçu u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva akuta, għandha tingħata trattament mediku ta' appoġġ kif indikat klinikament, inkluż sostituzzjoni ta' fluwidu biex jiġi evitat żbilanċ fl-elettroliti u monitoraġġ mill-qrib ta' sinjali vitali. M'hemmx antidotu għal lonafarnib biex iregġa' lura d-doża eċċessiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħra tal-passaġġ alimentari u tal-metaboliżmu, Prodotti varji tal-passaġġ alimentari u tal-metaboliżmu, Kodiċi ATC: A16AX20

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Lonafarnib huwa aġent li jimmodifika l-marda li jipprevjeni l-farnesija, u b'hekk inaqqas l-akkumulazzjoni ta' proġerini aberranti u tal-proteini simili għall-proġerini fil-membrana nukleari ta' ġewwa taċ-ċellola. Dan jirriżulta fiż-żamma tal-integrità taċ-ċelloli u l-funzjoni normali. L-akkumulazzjoni ta' proġerini u proteini simili għal proġerini fiċ-ċelloli fil-ħitan ta' vini kbar tad-demmm tikkawża infjammazzjoni u fibrozi.

Effikaċja u sigurtà klinika

L-effikaċja klinika u s-sigurtà ta' lonafarnib ġew evalwati f'żewġ studji ta' Fazi 2 (ProLon1 u ProLon2). Iż-żewġ studji kienu provi b'centru wiehed, open-label, b'fergħa waħda li evalwaw l-effikaċja u s-sigurtà ta' lonafarnib f'pazjenti b'HGPS ġenetikament ikkonfermata jew b'laminopatija proġeroidi deficijenti fl-ipproċessar. L-analiżi saret billi l-istudji ġew ikkombinati f'analizi miġbura sabiex jiġu evalwati d-differenzi fis-sopravivenza bejn dawk il-pazjenti b'HGPS ittrattati b'lonafarnib u dawk li qatt ma kienu hadu monoterapija. L-analiżijiet tas-sopravivenza saru wara sena, sentejn u tliet snin abbażi tal-perjodu ta' monoterapija b'lonafarnib fi ProLon1 jew ProLon2 u bl-użu ta' status vitali mill-1 ta' Awwissu 2021, li inkella jissejjaħ l-aħħar segwitu.

Kien hemm 28 pazjent fi ProLon1 (26 pazjent b'HGPS klassika, pazjent 1 b'HGPS mhux klassika u pazjent 1 b'laminopatija proġeroidi b'mutazzjoni eterozigotika ta' *LMNA* b'akkumulazzjoni ta' proteina simili għall-proteina). Il-pazjenti rċewew lonafarnib fuq perjodu ta' bejn l-24 u t-30 xahar. Il-pazjenti bdew trattament b'lonafarnib 115 mg/m² darbtejn kuljum. Wara 4 xhur ta' trattament, il-pazjenti li ttolleraw it-trattament kellhom zieda fid-doża għal 150 mg/m² darbtejn kuljum. Fost it-28 pazjent trattati, 27 pazjent b'HGPS (16-il mara, 11-il raġel) kienu inklużi fil-valutazzjoni tas-sopravivenza. L-età medjana fil-bidu tat-trattament għas-27 pazjent kienet ta' 7.5 snin (medda: 3 snin sa 16-il sena). Fil-bidu tal-istudju, il-pazjenti kollha kellhom inqas minn 18-il sena.

Kien hemm 35 pazjent fi ProLon2 (34 pazjent b'HGPS klassika u pazjent wiehed b'HGPS mhux klassika). Il-pazjenti rċewew lonafarnib fuq 12-il xahar sa 36 xahar. Il-pazjenti ġew trattati b'lonafarnib 150 mg/m² darbtejn kuljum. Fost il-35 pazjent trattati, kollha ġew inklużi fil-valutazzjoni tas-sopravivenza. L-età medjana fil-bidu tat-trattament kienet ta' 6.0 snin (medda: sentejn sa 17-il sena). Fil-bidu tal-istudju, il-pazjenti kollha kellhom inqas minn 18-il sena.

Mit-63 pazjent fi ProLon1 u fi ProLon2, 15 (24 %) kienu jeħtieġu xi forma ta' aġġustament fid-doża. Pazjent wiehed (2%) twaqqaf, 11-il pazjent (17%) kellhom id-doża tagħhom interrotta, u 3 (5%) pazjenti naqqsu d-doża. Għal 10 pazjenti (10/63, 16 %), l-azzjoni meħuda kienet assoċjata ma' disturb gastrointestinali, effett sekondarju magħruf u komuni ta' lonafarnib.

L-analiżi retrospettiva tas-sopravivenza ta' 3-snin kienet ibbażata fuq id-*data* tal-mortalità minn 62 pazjent bl-HGPS (27 pazjent li qatt ma kienu ħadu t-trattament qabel fi ProLon1 u 35 pazjent li qatt ma kienu ħadu t-trattament qabel fi ProLon2) ittrattati b' monoterapija b' lonafarnib u *data* minn pazjenti mqabbla u mhux ittrattati f'koorti tal-istorja naturali separata.

It-tul medju tal-ħajja tal-pazjenti bl-HGPS ittrattati b' lonafarnib żdied b' medja ta' 0.44 sa 0.47 sena (mingħajr u b' aġġustament għall-età fil-bidu tat-trattament, rispettivament) matul l-ewwel 3 snin ta' segwitu. Madankollu minħabba l-inċertezzi tad-*data* disponibbli dan jista' jkun baxx sa 2.4 xhur.

Fl-aħħar żmien ta' segwitu (*jigiferi*, l-1 ta' Awwissu 2021), it-tul medju tal-ħajja tal-pazjenti bl-HGPS ittrattati b' lonafarnib żdied b' medja ta' 4.3 snin. Minħabba l-informazzjoni limitata fis-settijiet tad-*data*, din tista' tkun baxxa sa 2.6 snin. Ir-rizultati għall-aħħar darba ta' segwitu għandhom jiġu interpretati b' ċerta kawtela peress li l-pazjenti ħadu trattamenti addizzjonali (potenzjalment ta' benefiċċju).

Is-sommarju tal-analiżi tas-sopravivenza huwa pprovdut fit-Tabella 4.

Tabella 4: Sommarju tal-analiżi tas-sopravivenza għal pazjenti bis-sindrome tal-proġerja Hutchinson-Gilford (ittrattati b' lonafarnib kontra koorti tal-istorja naturali esterna)

	Differenza fl-RMST* fis-snin (95 %-CI)	Proporzjon ta' periklu* (95 %-CI)
Segwitu ta' 3 snin	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
l-aħħar segwitu (1 ta' Awwissu 2021)	4.338 (2.551, 6.126) P1+P2	0.28 (0.154, 0.521) P1+P2
Segwitu ta' sentejn	0.237 (0.074, 0.401) P1+P2	0.29 (0.097, 0.838) P1+P2
Segwitu ta' sena	0.094 (0.034, 0.154) P1+P2	0.20 (0.054, 0.732) P1+P2

CI = intervall ta' kunfidenza; P1 = ProLon1; P2 = ProLon2; RMST = żmien ta' sopravivenza medju ristrett

Kien hemm 27 pazjent fi ProLon1 u 35 pazjent fi ProLon2.

* L-istimi huma bbażati fuq it-tqabbil kif ġej: għal kull pazjent fuq lonafarnib, intgħazel pazjent mhux ittrattat b' taqbila każwali tal-istess sess u mill-istess kontinent. Il-pazjenti fuq lonafarnib tqabblu b' mod sekwenzjali mill-pazjent fuq lonafarnib li huwa l-akbar fl-età fil-bidu għal dak li huwa iżgħar fl-età. L-età fil-bidu tat-trattament tal-pazjent mhux trattat fi ħdan par imqabbel kienet iffissata għal dik tal-pazjent b' lonafarnib. Jekk pazjent mhux trattat kellu segwitu itwal mill-pazjent ittrattat b' lonafarnib f' par imqabbel, dan is-segwitu kien iċċensurat fit-tul tas-segwitu tal-pazjent ittrattat b' lonafarnib. L-analiżi ta' rigressjoni għall-RMST u għar-rigressjoni proporzjonali tal-periklu ta' Cox għall-proporzjon ta' periklu kellhom is-sess u l-kontinent bħala fatturi ta' stratifikazzjoni u l-età fil-bidu tat-trattament bħala kovarjant.

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt 'ċirkustanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minħabba li l-marda hija rari ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li tohroġ kull sena u ser taġġorna dan is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, skont il-bżonn.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-bijodisponibilità assoluta ma ġietx ivvalutata. Lonafarnib jiġi assorbit mir-rota orali. Iż-żmien medjan għall-koncentrazzjoni massima (t_{max}) kien ta' saġhtejn sa 4 sigħat. Wara l-għoti ta' diversi dozi ta' lonafarnib (100 mg darbtejn kuljum għal 5 ijiem) f' voluntiera b' saħħithom, il-koncentrazzjoni massima medja kienet ta' 964 ng/mL osservata fi żmien medjan ta' 4 sigħat (medda ta' saġhtejn sa 5 sigħat).

F'voluntiera b'saħħithom, l-esponiment wara doża orali waħda ta' 75 mg lonafarnib meħuda bħala kapsula intatta tqabblet mal-esponiment wara doża orali waħda ta' 75 mg ta' kontenut tal-kapsula ta' monoterapija mħallta mal-meraq tal-laring (għal struzzjonijiet dwar it-taħlit tal-kontenut tal-kapsula mal-meraq tal-laring ara s-sezzjoni 6.6). Meta l-kontenut tal-kapsula thallat mal-meraq tal-laring, is- C_{max} ta' lonafarnib tnaqqas b'9% u l-AUC tnaqqas bi 8 % meta mqabbel ma' meta ngħata bħala kapsula intatta.

F'voluntiera b'saħħithom, wara doża orali waħda ta' 100 mg lonafarnib, l-ikel naqqas l-assorbiment ta' lonafarnib u l-bijodisponibbiltà orali relattiva taħt kondizzjonijiet mitmugħa meta mqabbla ma' kondizzjonijiet ta' sawm kienet ta' 48 % u 77 % abbażi tas- C_{max} u l-AUC, rispettivament. L-ghoti ta' doži multipli ta' lonafarnib mal-ikel f'individwi adulti b'saħħithom ma kellux effett sinifikanti fuq il-bijodisponibbiltà u rriżulta f'varjabbiltà interindividwali aktar baxxa (~16 %).

F'voluntiera b'saħħithom, il-proporzjon ta' akkumulazzjoni huwa stmat li huwa 4.46 għal AUC_{TAU}/AUC_{0-12} u 3.36 għal C_{max} .

Il-varjabbiltà intra-individwali hija 20.79 % għas- C_{max} u 21.13 % għall- AUC_{TAU} u l-varjabbiltà interindividwali hija 36.92 % għas- C_{max} u 50.75 % għall- AUC_{TAU} .

Distribuzzjoni

It-twaħħil ma' proteini fil-plażma *in vitro* ta' lonafarnib kien ≥ 99 % fuq il-medda ta' koncentrazzjoni bejn 0.5 sa 40.0 mikrogramma/mL. Il-proporzjon tad-demem għall-plażma kien ta' 0.992 għal 1.56.

Lonafarnib juri farmakokinetika li tiddependi fuq il-ħin. It-tqabbil tal-istudji f'voluntiera adulti b'saħħithom ta' doża waħda ta' 75 mg lonafarnib ma' 75 mg lonafarnib darbtejn kuljum għal 5 ijiem juri li l-volum ta' distribuzzjoni apparenti ta' lonafarnib jitnaqqas b'60% (242 L u 97.4 L, rispettivament) wara doża multipla ta' lonafarnib għal 5 ijiem.

Bijotrasformazzjoni

Lonafarnib huwa metabolizzat b'mod estensiv permezz ta' mezzi epatici. Lonafarnib kien jammonta għal 50 % sa 57 % tar-radjuattività tal-plażma profilata. Irkupru totali fil-plażma għaż-żewġ metaboliti ta' interess: HM17 (15.1%) u HM21 (13.9%); għalhekk, ġie rkuprat total ta' 79% sa 86% tar-radjuattività fil-plażma. Il-passaġġi metabolici komuni kienu jinkludu l-ossidazzjoni, id-deidroġenizzazzjoni u l-kombinazzjonijiet ta' dawn iż-żewġ proċessi. Il-biċċa l-kbira tal-metaboliti rriżultaw minn bidliet strutturali fir-regjun pendanti taċ-ċirku tal-piperidina ta' lonafarnib.

HM21 huwa metabolit farmakologikament attiv. Wara l-ghoti mill-ħalq ta' 100 mg lonafarnib darbtejn kuljum għal 5 ijiem, HM21 għandha koncentrazzjoni massima fil-plażma ta' 94.8 ng/mL li sseħħ wara madwar 4 sigħat (medda: 3 sa 6), b' AUC_{TAU} ta' 864 ng·h/mL. Wara għoti orali ta' 75 mg lonafarnib darbtejn kuljum għal 5 ijiem, HM21 għandha koncentrazzjoni massima fil-plażma ta' 82.1 ng/mL wara madwar 3 sigħat (medda: 3 sa 5), b' AUC_{TAU} ta' 767 ng·h/mL.

Studji dwar il-metabolizmu *in vitro* jindikaw li CYP3A4 u CYP3A5 huma prinċipalment responsabbli għall-metabolizmu ossidattiv ta' lonafarnib u li lonafarnib huwa substrat ta' CYP3A4 sensitiv *in vivo*.

Wieħed u għoxrin metabolit ġew ikkaratterizzati/identifikati fl-awrina u fl-ippurġar. L-ebda metabolit mhux ikkaratterizzat uniku ma rrappreżenta aktar minn 5 % tad-doża.

Trasportaturi

Abbażi tad-data *in vitro*, monoterapija hija probabbli ħafna bħala substrat tal-glikoproteina P u mhux substrat ta' BCRP, OCT1, OATP1B1 u OATP1B3.

Eliminazzjoni

Prova ta' assorbiment, metabolizmu u eskrezzjoni ta' ^{14}C li saret f'voluntiera b'saħħithom wara għoti ta' doża waħda ta' lonafarnib żvelat li r-radjuattività derivata mill-medicina giet eliminata primarjament permezz tal-ippurġar. L-eskrezzjoni kumulattiva medja tar-radjuattività kienet 61 % fl-ippurġar u inqas minn 1 % fl-awrina sa 24 siegħa wara d-doża (l-irkupru totali kien ta' ~62 % fl-istudju dwar il-bilanċ tal-massa).

Lonafarnib juri farmakokinetika li tiddependi fuq il-ħin. It-tqabbil tal-istudji f'voluntiera adulti b'saħħithom ta' doża waħda ta' 75 mg lonafarnib ma' 75 mg lonafarnib darbtejn kuljum għal 5 ijiem juri li t-tneħħija ta' lonafarnib tnaqqset b'75 % (48.2 L/h u 12.1 L/h, rispettivament) u $t_{1/2}$ żdiedet b'60 % (3.5 sigħat meta mqabbla ma' 5.6 sigħat, rispettivament) wara doża multipla ta' lonafarnib għal 5 ijiem.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Lonafarnib ma għex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. L-għoti flimkien ta' doża orali waħda ta' 50 mg lonafarnib (flimkien ma' doża orali waħda ta' 100 mg ritonavir) f'individwi b'indeboliment epatiku hafif u moderat wera esponimenti għal lonafarnib simili fir-rigward tal-grupp ta' kontroll normali mqabbel (funzjoni epatika normali). Dawn ir-riżultati jindikaw li m'hemmx bżonn ta' aġġustamenti fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat (ara s-sezzjoni 4.2). Lonafarnib huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (ara s-sezzjoni 4.3) minhabba l-kwistjoni prevista ta' sigurtà ta' dikumpensazzjoni minhabba r-riskju ta' dijarea (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Lonafarnib (u x'aktarx HM21) jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-fwied. Għalhekk, funzjoni epatika mnaqqsa x'aktarx li twassal għal żieda fl-esponiment għal lonafarnib (l-effett fuq HM21 mhux magħruf) (ara s-sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-kliewi

Lonafarnib ma għex studjat f'pazjenti b'indeboliment renali (ara s-sezzjoni 4.4). Lonafarnib u HM21 huma eliminati biss b'mod limitat permezz tal-awrina. Għalhekk, mhux magħruf mistenni li l-indeboliment tal-kliewi jaffettwa l-esponiment għal lonafarnib u HM21.

Sess

F'voluntiera b'saħħithom, wara doża orali waħda ta' 100 mg lamotrigine, id-*data* farmakokinetika tissuggerixxi li l-esponimenti għal lonafarnib ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$) huma oghla f'individwi nisa (44 % oghla) meta mqabbla ma' individwi rġiel. Il-ġeneru kellu inqas effett (26 %) fuq is- C_{max} meta mqabbel mal- $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$.

Età

F'voluntiera b'saħħithom, wara doża orali waħda ta' 100 mg lonafarnib, id-*data* farmakokinetika turi li l-esponimenti għal lonafarnib ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$) huma oghla f'individwi anzjani (59% oghla f'dawk li għandhom 65 sena jew aktar) meta mqabbla ma' individwi iżgħar ta' bejn it-18 u l-45 sena. L-età kellha inqas effett (27 %) fuq is- C_{max} meta mqabbla mal- $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Lonafarnib ma kellu l-ebda effett fuq l-intervall QT jew QTc fil-fniek tal-Indi u ma gie osservat l-ebda tibdil fl-elettrokardjogramma (ECG) fix-xadini. Lonafarnib iproduċa effetti modesti u iżolati fuq l-intervall tal-QT tal-ECG fil-firien f'esponimenti smati simili għal dawk li dehru fil-bnedmin.

Ma setax jiġi stabbilit livell fejn ma gie osservat l-ebda effett avvers (NOAEL) fi studji li damu sa sena fix-xadini. Tossiċità sistemika giet osservata fi studji ta' tossiċità ta' 3 xhur u ta' sena fil-firien u fix-xadini wara għoti orali ripetuti ta' lonafarnib b'dożi ta' ≥ 30 u ≥ 10 mg/kg/jum, rispettivament, li jikkorrispondu għal esponimenti aktar baxxi minn dawk li dehru fil-pazjenti. Is-sejbiet tat-tossiċità kienu jinkludu soppressjoni tal-mudullun, tossiċità testikolari u tossiċità tal-limfojde fil-firien u fix-xadini; bidliet fil-kliewi fil-firien (vakwolizzazzjoni, mineralizzazzjoni u nekrozi tal-medulla renali ta'

ġewwa); u dijarea u bidliet elettroretinografici fix-xadini. Fi studju ta' tossiċità ta' 3 xhur fix-xadini, ġiet osservata morbidità akuta minhabba emorragija f'diversi organi f'numru żgħir ta' xadini li ngħataw 60 mg/kg/jum, li jikkorrispondu għal esponimenti simili għal dawk li deher fil-bnedmin (b'150 mg/m² darbtejn kuljum). Fi studji dwar it-tossiċità fix-xadini, ġew osservati sejbiet okulari ta' nekrozi ta' ċellola waħda ta' fotoriċetturi retinali f'≥40 mg/kg/jum. Fi studju ta' segwitu ta' 3 xhur, ġew innutati bidliet fl-elettroretinografija b'≥ 15 mg/kg/jum, inkluż bidliet sostanzjali fl-amplitudnijiet skotopici b'60 mg/kg/jum li jindikaw perturbazzjoni taċ-ċelloli tar-rod u indeboliment tal-vista bil-lejl. In-NOAEL għal tossiċità okulari għal lonafarnib ġie kkunsidrat li huwa 20 mg/kg/jum, li jikkorrispondu għal esponimenti simili għal dawk li deher fil-bnedmin (b'150 mg/m² darbtejn kuljum).

Lonafarnib zied it-telf ta' qabel u wara l-impjantazzjoni u naqqas in-numru ta' feti ħajjin fil-firien nisa b'dożi ta' ≥30 mg/kg/jum. F'dan il-livell ta' doża, ġie osservat ukoll tnaqqis fil-piż tal-ġisem matern u piż tal-ġisem aktar baxx tal-fetu. In-NOAEL għal tossiċità materna u għall-boton F1 ġie kkunsidrat 10 mg/kg/jum, b'livell ta' esponiment stmat inqas minn dak li jidher fil-bnedmin b'150 mg/m² darbtejn kuljum.

Tossiċità tal-organi riproduttivi ġiet osservata fil-firien u x-xadini rġiel, inkluż piż testikolari u epididimali aktar baxx, aspermja, spermatogenezi mibdula u frak spermatogonjali fil-firien irġiel b'≥90 mg/kg/jum, u piżijiet aktar baxxi tat-testikoli fix-xadini rġiel bl-aktar doża baxxa ttestjata ta' 10 mg/kg/jum. In-NOAEL jew l-aktar doża baxxa ttestjata rigward dawn l-effetti jikkorrispondu għal livelli ta' esponiment aktar baxxi minn dawk li jidher fil-bnedmin b'150 mg/m² darbtejn kuljum.

Lonafarnib wera potenzjal teratoġeniku f'esponimenti klinikament rilevanti fil-fniek fin-nuqqas ta' tossiċità materna, b'incidanza akbar ta' malformazzjonijiet u varjazzjonijiet fl-iżvilupp skeletali tal-fetu osservati fl-aktar doża baxxa ttestjata ta' 10 mg/kg/jum, li jikkorrispondu għal livell ta' esponiment aktar baxx minn dak li jidher fil-bnedmin ta' 150 mg/m² darbtejn kuljum. Tossiċità materna kienet osservata f'≥40 mg/kg/jum u kemm tossiċità materna kif ukoll embrijofetali, inkluż abort, awrina skulurita, telf tal-piż tal-ġisem, zieda fit-telf ta' wara l-impjant u tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu, kienu osservati b'120 mg/kg/jum, li jikkorrispondu għal esponimenti akbar minn dawk li deher fil-bnedmin (~2- u 25-darba l-esponiment tal-bniedem b'150 mg/m² darbtejn kuljum, rispettivament). Fil-firien, monoterapija ma kellha l-ebda effett avvers fuq il-ġenerazzjonijiet F1 u F2 fi studju ta' żvilupp qabel u wara t-twelid. Lonafarnib jitneħħa fil-halib wara amministrazzjoni orali f'firien li jreddgħu, bi proporzjon ta' konċentrazzjoni medja ta' ħalib għal plazma ta' 1.5 wara 12-il siegħa.

B'mod ġenerali, lonafarnib ma jirrappreżentax tħassib ġenotossiku abbażi tar-riżultati ta' testijiet *in vitro*, inkluż assaġġi ta' mutazzjoni reversiva batterjali u assaġġ ta' aberrazzjoni kromożomika bl-użu ta' limfoċiti tad-demem periferali tal-bniedem. Fl-assaġġ *in vivo* tal-mikronukleu tal-ġhadam tal-ġrieden, lonafarnib ma kienx ġenotossiku f'dożi sa 50 u 60 mg/kg/jum (injezzjoni intraperitoneali) fi ġrieden irġiel u nisa, rispettivament. Madankollu, dawn il-livelli tad-doża huma aktar baxxi mid-doża klinikament rilevanti.

Il-potenzjal karċinoġeniku ta' lonafarnib ma ġiex studjat.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenuti tal-kapsula

Povidone
Poloxamer
Croscarmellose sodium
Silica, colloidal anhydrous
Magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula

Gelatin (E 171)
Titanium dioxide
Iron oxide isfar (E 172)
Iron oxide aħmar (E 172) (kapsuli ta' 75 mg biss)
Sunflower lecithin (E 322)

Linka sewda

Shellac
Iron oxide iswed (E 172)
Propylene glycol
Soluzzjoni tal-ammonja
Potassium hydroxide

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett originali. Żomm il-flixxkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità. Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxkun HDPE, li fih dessikant f'kannestru u kapsuli, b'sigill ta' induzzjoni u kappa tal-polypropylene. Daqs tal-pakkett ta' 30 kapsula iebes.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet lokali.

Pazjenti li ma jistgħux jibilgħu kapsuli sħaħ

Jekk il-kapsuli ma jistgħux jinbelgħu sħaħ, jistgħu jinfethu l-kapsuli u l-kontenut tal-kapsula jista' jithallat mal-meraq tal-laring.

Pass 1: Permezz ta' tazza żgħira tal-mediċina nadifa, kejjel jew 5 mL jew 10 mL ta' meraq tal-laring. Tista' tagħzel li tuża 5 mL jew 10 mL ta' meraq tal-laring.

Pass 2: Ferra' l-meraq tal-laring imkejjel f'**Pass 1** f'tazza nadifa.

Pass 3: Żomm kapsula fuq it-tazza li fiha l-meraq tal-laring. Żomm il-kapsula bejn il-behem u s-saba' l-werrej fuq iż-żewġ naħat. Dawwar u iġbed 'il barra l-kapsula bil-mod.

Pass 4: Battal il-kontenut tal-kapsula direttament fit-tazza li fiha l-meraq tal-laring.

Pass 5: Permezz ta' mgħarfa nadifa, hawwad sew il-kontenut tal-kapsula u l-meraq tal-laring. Jekk għandha tittiehed kapsula waħda biss, aqbez għall-**Pass 7**. Jekk għandhom jittieħdu 2 kapsuli, kompli għall-**Pass 6**.

Pass 6: Jekk ser jittiehdu 2 kapsuli, irrepeti l-Passi 1 sa 5 għat-tieni kapsula. Wara li tlesti, mur għall-**Passi 7, 8 u 9.**

Pass 7: Hu t-taħlita kollha mal-ikel fi żmien madwar 10 minuti mit-thejjja. Kull doża għandha tithallat u tiġi kkonsumata fi żmien 10 minuti. It-taħlita għandha tithejja biss meta tkun se tiġi kkonsumata.

Pass 8: Lahlah it-tazza tal-medicina użata biex tkejjel il-meraq tal-laring u timliha b'5 mL ta' ilma għal kull kapsula mħallta mal-meraq tal-laring.

Pass 9: Ferra' l-ilma mkejjel f'**Pass 8** fit-tazza użata biex thallat il-meraq ta' Zokinvy u tal-laring. Dawwar l-ilma bil-mod madwar it-tazza. Ikkonsma l-ilma.

Pazjenti li jehtiegu doża ta' kuljum imnaqqsa ta' Zokinvy

Pass 1: Uża tazza tal-medicina nadifa u imla b'10 mL ta' meraq tal-laring.

Pass 2: Ferra' l-meraq tal-laring imkejjel f'**Pass 1** f'tazza nadifa għat-taħlit.

Pass 3: Skont l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek, żomm jew kapsula ta' Zokinvy 75 mg jew 50 mg fuq it-tazza li fiha l-meraq tal-laring. Żomm il-kapsula bejn il-behem u s-saba' l-werrej fuq iż-żewġ naħat. Dawwar u iġbed 'il barra l-kapsula bil-mod.

Pass 4: Battal il-kontenut tal-kapsula direttament fit-tazza li fiha l-meraq tal-laring.

Pass 5: Permezz ta' mgħarfa nadifa, hawwad sew il-kontenut tal-kapsula u l-meraq tal-laring.

Pass 6: Ferra' 5 mL ta' meraq tal-laring u t-taħlita mit-tazza tat-taħlit għal tazza tal-medicina nadifa.

Pass 7: Hu t-taħlita ta' 5 mL mal-ikel u wara madwar 10 minuti minn meta tithejja. Kull doża għandha tithallat u tiġi kkonsumata fi żmien 10 minuti. It-taħlita għandha tithejja biss meta tkun se tiġi kkonsumata.

Pass 8: Imla t-tazza tal-medicina użata biex tikkonsma t-taħlita b'5 mL ta' ilma.

Pass 9: Dawwar l-ilma bil-mod madwar it-tazza tal-medicina. Ikkonsma l-ilma.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EigerBio Europe Ltd.
1 Castlewood Avenue
Rathmines, D06 H685, L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Lulju 2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-kumpanija responsabbli għall-hruġ tal-prodott

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

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapport perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata, speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI

Peress li din hi approvazzjoni taht ċirkustanzi eċċezzjonali u skont l-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jwettaq, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
<p>Studju mhux ta' intervent dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni (PASS): sabiex jiġu kkaratterizzati ulterjorment is-sigurtà, l-effikaċja u l-kwalità tal-hajja relatata mas-saħħa ta' Zokinvy f'pazjenti bis-Sindrome ta' Hutchinson-Gilford Progeria u Laminopatiji Proġerodji b'Defiċjenza fl-Ipproċessar, il-MAH għandu jipprezenta r-riżultati ta' studju ta' koorti ta' osservazzjoni prospettiv ibbażat fuq reġistru.</p>	<p>Ir-rapporti annwali tal-istudju se jiġu pprezentati mal-valutazzjoni mill-ġdid annwali</p>

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA (ZOKINVY 50 mg)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zokinvy 50 mg kapsuli ibsin
lonafarnib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 50 mg lonafarnib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali. Żomm il-flixxkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità. Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID

EigerBio Europe Ltd.
1 Castlewood Avenue
Rathmines, D06 H685, L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1660/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Zokinvy 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN (ZOKINVY 50 mg)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zokinvy 50 mg kapsuli ibsin
lonafarnib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 50 mg lonafarnib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali. Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità. Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

12. 1NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1660/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA (ZOKINVY 75 mg)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zokinvy 75 mg kapsuli ibsin
lonafarnib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 75 mg lonafarnib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM
FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQQ MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali. Żomm il-flixxkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità. Dan il-prodott medicinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EigerBio Europe Ltd.
1 Castlewood Avenue
Rathmines, D06 H685, L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1660/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Zokinvy 75 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN (75 mg)**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zokinvy 75 mg kapsuli ibsin
lonafarnib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 75 mg lonafarnib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali. Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità. Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1660/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Zokinvy 50 mg kapsuli ibsin

Zokinvy 75 mg kapsuli ibsin

lonafarnib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 dwar kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara s-sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Zokinvy u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Zokinvy
3. Kif għandek tiehu Zokinvy
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Zokinvy
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Zokinvy u għal xiex jintuża

X'inhu Zokinvy

Zokinvy fih is-sustanza attiva lonafarnib.

Għalxiex jintuża Zokinvy

Din il-mediċina tintuża biex tittratta pazjenti ta' 12-il xahar u aktar bid-disturbi rari li ġejjin:

- Sindrome ta' Hutchinson-Gilford
- laminopatiji proġerojdi b'nuqqas ta' pproċessar

Dan il-mard huwa kkawżat minn tibdil fil-ġeni meħtieġa biex isiru ċerti proteini. Verżjonijiet normali ta' dawn il-proteini jgħinu biex iżommu ċ-ċelloli b'saħħithom u stabbli. Madankollu, il-ġeni mibdula jikkawżaw akkumulazzjoni ta' forom li jagħmlu l-ħsara tal-proteini msejha proteini li jixbhu lill-proteina jew lill-proteina. Dawn il-proteini ta' ħsara jwasslu għal ħsara fiċ-ċelloli li tixbah lill-effetti tal-maturazzjoni.

Kif jaħdem Zokinvy

Zokinvy jaħdem billi jgħin biex inaqqas l-akkumulazzjoni ta' proteini li jagħmlu l-ħsara jew li jixbhu lill-proteini.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Zokinvy

Tihux Zokinvy

- jekk inti allergiku/a għal lonafarnib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- ma' medicini magħrufa bħala inibituri qawwija ta' CYP3A (dawn jistgħu jnaqqsu t-tkissir ta' Zokinvy fil-ġisem, u dan iwassal għal aktar effetti sekondarji, ara Medicini oħra u Zokinvy, hawn taħt).
- mal-medicina midazolam
- mal-medicini atorvastatin, lovastatin, simvastatin
- jekk għandek indeboliment sever tal-fwied (fwied)

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Zokinvy.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk:

- għandek iktar minn 10 snin. Ir-riżultati tat-trattament jistgħu jvarjaw skont l-età meta tibda tiehu Zokinvy.
- għandek rimettar jew dijarea persistenti u telf ta' apitit jew telf tal-piż fit-tul (ara s-sezzjoni 4).
- tibda tiehu l-medicina kontra d-dijarea loperamide. Minhabba l-interazzjoni bejn Zokinvy u loperamide, se jkun importanti għat-tabib tiegħek li jipprovdi gwida dwar id-dożaġġ u jimmonitorja l-użu tiegħek ta' din il-medicina.
- se tagħmel operazzjoni. Ma għandekx tuża midazolam, medicina li tintuża b'mod komuni waqt kirurgija, ma' Zokinvy. It-tabib tiegħek jista' jipprovdi struzzjonijiet għal din is-sitwazzjoni.
- tesperjenza livelli miżjuda ta' enzimi tal-fwied murija b'testijiet tad-demem. It-tabib tiegħek għandu jimmonitorja l-funzjoni tal-fwied tiegħek waqt li tkun qed tiehu din il-medicina.
- tiżviluppa xi sintomi ta' problemi fil-kliewi. It-tabib tiegħek għandu jimmonitorja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek waqt li tkun qed tiehu din il-medicina.
- tesperjenza kwalunkwe bidla ġdida fil-vista. It-tabib tiegħek għandu jimmonitorja l-vista u s-saħħa tal-għajnejn tiegħek waqt li tkun qed tiehu din il-medicina.
- qed tiehu medicina li hija induttur moderat jew qawwi ta' CYP3A. Dawn it-tipi ta' medicini għandhom jiġu evitati (ara Medicini oħra u Zokinvy, hawn taħt).
- qed tiehu medicina li hija inibitur moderat ta' CYP3A. Iz-żieda ta' Zokinvy ma' trattament eżistenti b'dawn it-tipi ta' medicini tehtieg kawtela (ara Medicini oħra u Zokinvy, hawn taħt).
- għandek polimorfizmu disfunzjonali magħruf f'CYP3A4.
- għandek sindrome ta' proliferazzjoni kkawżat minn mutazzjoni f'gene li mhijiex *LMN* jew *ZMPSTE24* u ma tikkawżawx akkumulazzjoni tal-proteini li jagħmlu l-ħsara msejha proġerini jew proteini simili għal proġerini. Zokinvy mhuwiex mistenni li jkun effettiv għal dawn it-tipi ta' sindromi proġeroidi. Eżempji ta' sindromi proġeroidi li Zokinvy mhuwiex mistenni li jipprovdi benefiċċju għalihom jinkludu, is-sindrome ta' Werner, is-sindrome ta' Bloom, is-sindrome ta' Rothmund-Thomson, is-sindrome ta' Cockayne, xeroderma pigmentosum, trikotjodistrofija u atassija-telangjektasja..

Tfal

Tagħtix din il-medicina lil tfal li għandhom inqas minn 12-il xahar minhabba li ma ġietx studjata f'dan il-grupp ta' età.

Medicini oħra u Zokinvy

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu jew tista' tiehu xi medicini oħra.

Xi medicini jistgħu jinteragixxu ma' Zokinvy meta jittieħdu flimkien. Il-medicini li ġejjin **ma għandhomx jittieħdu** ma' Zokinvy:

- mediċini li huma inibituri qawwija ta' CYP3A (jistgħu jnaqqsu t-tkissir ta' Zokinvy fil-ġisem, u dan iwassal għal iktar effetti sekondarji; staqsi lill-ispizjar jew lit-tabib tiegħek jekk xi waħda mill-mediċini l-oħra tiegħek hija ta' dan it-tip)
- midazolam (użat għat-trattament ta' aċċessjonijiet u għal proċeduri kirurġiċi - għid lit-tabib tiegħek li qed tieħu Zokinvy jekk qed tippjana li tagħmel kirurġija)
- atorvastatin, lovastatin jew simvastatin (użati biex inaqqsu l-kolesterol fid-demm)

Il-mediċini li ġejjin **jehtieġu kawtela** meta jittieħdu ma' Zokinvy:

- mediċini li huma inibituri moderati ta' CYP3A (iż-żieda ta' Zokinvy ma' trattament eżistenti b'dan it-tip ta' mediċini teħtieġ kawtela; staqsi lill-ispizjar jew lit-tabib tiegħek jekk xi mediċina oħra tiegħek hijiex ta' dan it-tip). Jekk diġà qed tieħu dan it-tip ta' mediċina, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tal-bidu tiegħek ta' Zokinvy.
- mediċini li huma indutturi qawwija, moderati jew dgħajfa ta' CYP3A (dawn jistgħu jżidu t-tkissir ta' Zokinvy fil-ġisem, u b'hekk jagħmlu l-mediċina inqas effettiva; staqsi lill-ispizjar jew lit-tabib tiegħek jekk xi waħda mill-mediċini l-oħrajn tiegħek hija ta' dan it-tip)
- loperamide (użat għat-trattament tad-dijarea). Id-doża ta' loperamide ma għandhiex taqbeż il-1 mg kuljum. Tfal ta' inqas minn sentejn ma għandhomx jieħdu loperamide.
- metformin (użat għat-trattament tad-dijabete tat-tip 2)
- mediċini li huma substrati ta' CYP2C19 (staqsi lill-ispizjar jew lit-tabib tiegħek jekk xi waħda mill-mediċini l-oħra tiegħek hija ta' dan it-tip). Jekk trid tieħu substrat ta' CYP2C19, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek tas-substrat ta' CYP2C19 u jimmonitorja l-effetti sekondarji tiegħek aktar mill-qrib.
- St. John's wort jew prodotti li fihom St. John's wort (mediċina erbali li tintuża biex tittratta dipressjoni hafifa)
- mediċini li huma substrati tal-glikoproteina P (staqsi lill-ispizjar jew lit-tabib tiegħek jekk xi waħda mill-mediċini l-oħra tiegħek hija ta' dan it-tip). Jekk għandek tieħu substrat ta' glikoproteina P, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek tas-substrat ta' glikoproteina P u jimmonitorja l-effetti sekondarji tiegħek aktar mill-qrib.
- mediċini li huma substrati tal-OCT1 (staqsi lill-ispizjar jew lit-tabib tiegħek jekk xi waħda mill-mediċini l-oħra tiegħek hija ta' dan it-tip)
- kontraċettivi orali

Zokinvy mal-ikel u x-xorb

Tiħux Zokinvy ma' ikel jew xorb li fih tronogħ, cranberries, rummien, jew laring tal-bakkaljaw (morr) (bħall-marmellata tal-laring). L-ikel u x-xorb li jkun fihom dan il-frott jistgħu jżidu l-effetti sekondarji ta' Zokinvy.

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Zokinvy ma ġiex ittestjat f'nisa tqal.

Zokinvy mhuwiex rakkomandat waqt it-tqala.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċtiv effettiv waqt li jkunu qed jieħdu Zokinvy u għal tal-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża. L-irġiel b'sieħba nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt li jkunu qed jieħdu Zokinvy u għal mill-inqas 3 xhur wara d-doża finali. Żid metodu ta' kontraċezzjoni barriera jekk l-isterojdi sistemici jintużaw għal kontraċezzjoni.

Mhux magħruf jekk Zokinvy jgħaddix fil-halib tas-sider u jista' jaffettwa tarbija li tkun qed titredda'. Jekk tixtieq tredda', iddiskuti l-benefiċċji u r-riskji possibbli li tagħmel dan jew li twaqqaf Zokinvy mat-tabib tiegħek l-ewwel.

Għadu mhuwiex magħruf jekk din il-mediċina taffetwax il-fertilità fl-irġiel jew fin-nisa.

Sewqan u thaddim ta' għodod jew magni

Zokinvy għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jista' jkun hemm għeja wara l-għoti ta' Zokinvy.

Zokinvy fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

3. Kif għandek tiehu Zokinvy

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Içčekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- Zokinvy jittiehed bhala kapsula waħda jew żewġ kapsuli darbtejn kuljum, madwar 12-il siegħa 'l bogħod mill-ikel (filgħodu u filgħaxija). Id-doża ta' Zokinvy hija bbażata fuq it-tul u l-piż tiegħek.
- It-tabib tiegħek se jikkalkula d-doża tal-bidu x-xierqa ta' Zokinvy għalik. Dan jista' jfisser li tiehu kapsuli ta' qawwiet differenti biex tagħmel l-ammont it-tajjeb. Wara 4 xhur ta' trattament b'Zokinvy, it-tabib tiegħek jista' jżid id-doża tiegħek.
- Kun żgur li tkun taf kemm għandek bżonn tiehu kapsuli f'kull doża u l-qawwa ta' kull kapsula li għandek bżonn. Itlob lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek biex jiktibha (inkluż il-kultur tal-kapsula(i) li għandha(hom) jittieħdu għal kull doża).
- Hwu l-kapsuli mal-ikel, u billi tiehu biżżejjed ilma biex jgħinek tiblagħhom. It-teħid ta' Zokinvy mal-ikel jista' jgħin biex jitnaqqsu l-effetti sekondarji.

Jekk ma tistax tibra' kapsula sħiħa ta' Zokinvy

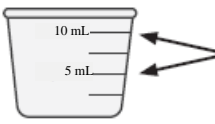



- Jekk ma tistax tibra' l-kapsula ta' Zokinvy sħiħa, uża l-istruzzjonijiet li ġejjin biex thallat il-kontenut tal-kapsula mal-meraq tal-laring.






X'għandek bżonn biex thallat Zokinvy mal-meraq tal-laring

- Hallat doża ġdida ta' Zokinvy għal kull użu.
- Warrab in-numru xieraq ta' kapsuli ta' Zokinvy għad-doża tiegħek. Poġġi l-kapsula jew il-kapsuli fuq wiçç çatt u nadif.
- Uża meraq tal-laring biss. Tużax xorb ieħor biex thallat Zokinvy.
- Tazza tal-medicina nadifa b'livelli ta' kejl ta' 5 mL u 10 mL.
- Tazza nadifa għal kull kapsula ta' Zokinvy biex tithallat.
- Mgħarfa nadifa biex thawwad it-tahlita.

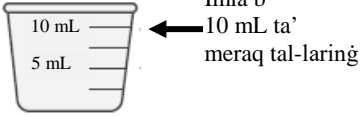
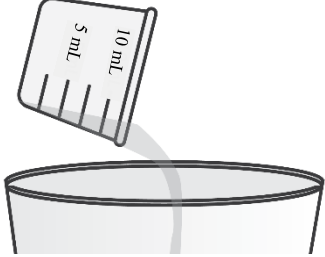
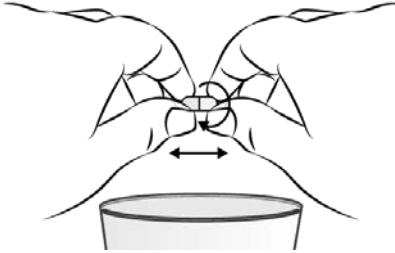




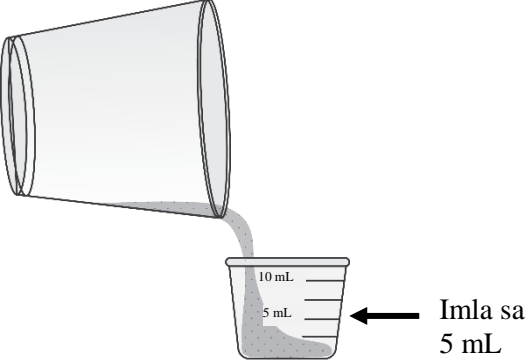

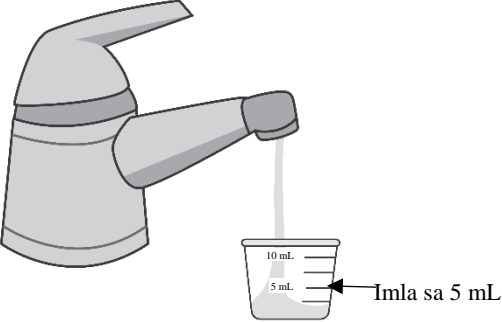
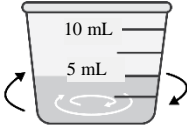
Kif thallat Zokinvy mal-meraq tal-laring

<p>Pass 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Permezz ta' tazza żgħira tal-medicina nadifa, kejjel jew 5 mL jew 10 mL ta' meraq tal-laring. • Tista' tagħzel li tuża 5 mL jew 10 mL ta' meraq tal-laring. 	
<p>Pass 2:</p> <p>Ferra' l-meraq tal-laring imkejjel f'Pass 1 f'tazza nadifa.</p>	
<p>Pass 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Żomm kapsula ta' Zokinvy fuq it-tazza li fiha l-meraq tal-laring. • Żomm il-kapsula bejn il-behem u s-saba' l-werrej fuq iż-żewġ naħat. • Dawwar u iġbed 'il barra l-kapsula bil-mod. 	
<p>Pass 4:</p> <p>Battal il-kontenut kollu tal-kapsula fit-tazza li fiha l-meraq tal-laring.</p>	

<p>Pass 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Permezz ta' mgharfa nadifa, hawwad sew il-kontenut tal-kapsula u l-meraq tal-laring. • Jekk għandha tittiehed kapsula waħda biss, mur għall-Pass 7. • Jekk għandhom jittiehdu 2 kapsuli, kompli għall-Pass 6. 	
<p>Pass 6:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jekk ser jittiehdu 2 kapsuli, irrepeti l-Passi 1 sa 5 għat-tieni kapsula. • Ladarba t-tieni kapsula tkun imħallta - iż-2 doži jistgħu jiġu kkombinati f' tazza waħda jew jibqgħu f' żewġ tazzi tal-ghoti. • Wara li tlesti, segwi l-Passi 7, 8 u 9. 	
<p>Pass 7:</p> <p>Ħu t-taħlita kollha ta' Zokinvy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mal-ikel. • wara madwar 10 minuti minn meta tithejja. <p>Kull doża għandha tithallat u tiġi kkonsmata fi żmien 10 minuti. It-taħlita għandha tithejja biss meta tkun se tiġi kkonsmata.</p>	<p>HU FI ŻMIEN 10 Minuti</p> 
<p>Pass 8:</p> <p>Laħlaħ it-tazza tal-medicina użata biex tkejjel il-meraq tal-laring u timliha b'5 mL ta' ilma għal kull kapsula mħallta mal-meraq tal-laring.</p>	
<p>Pass 9:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ferra' l-ilma mkejjel fil-Pass 8 fit-tazza użata biex thallat il-meraq ta' Zokinvy u tal-laring (a). • Dawwar l-ilma bil-mod madwar it-tazza (b). Ikkonsma l-ilma. 	<p>(a)</p>  <p>(b)</p> 

Jekk tehtieg doża ta' kuljum imnaqqsa ta' Zokinvy

<p>Pass 1:</p> <p>Uża tazza tal-mediċina nadifa u imla b'10 mL ta' meraq tal-laring.</p>	
<p>Pass 2:</p> <p>Ferra' l-meraq tal-laring imkejjel f'Pass 1 f'tazza nadifa għat-tahlit.</p>	
<p>Pass 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skont l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek, żomm jew kapsula ta' Zokinvy 75 mg jew 50 mg fuq it-tazza li fiha l-meraq tal-laring. • Żomm il-kapsula bejn il-behem u s-saba' l-werrej fuq iż-żewġ naħat. • Dawwar u iġbed 'il barra l-kapsula bil-mod. 	
<p>Pass 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Battal il-kontenut kollu tal-kapsula fit-tazza li fiha l-meraq tal-laring. 	
<p>Pass 5:</p> <p>Permezz ta' mġharfa nadifa, ħawwad sew il-kontenut tal-kapsula u l-meraq tal-laring.</p>	

<p>Pass 6:</p> <p>Ferra' 5 mL tal-meraq tal-laring u t-tahlita ta' Zokinvy mit-tazza tat-tahlit f'tazza tal-medicina nadifa.</p>	
<p>Pass 7:</p> <p>Hu t-tahlita ta' 5 mL Zokinvy u l-meraq tal-laring mit-tazza tal-medicina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mal-ikel • f'madwar 10 minuti minn meta tithejja <p>Kull doza ghandha tithallat u tiqi kkonsmata fi zmien 10 minuti. It-tahlita ghandha tithejja biss meta tkun se tiqi kkonsmata.</p>	<p>HU FI ŻMIEN 10 Minuti</p> 
<p>Pass 8:</p> <p>Imla t-tazza tal-medicina uzata biex tikkonsma t-tahlita ta' Zokinvy u meraq tal-laring ma' 5 mL ta' ilma.</p>	
<p>Pass 9:</p> <p>Dawwar l-ilma bil-mod madwar it-tazza tal-medicina. Ikkonsma l-ilma.</p>	

Ixrob hafna ilma waqt li tkun qed tiehu Zokinvy

Huwa importanti li tixrob hafna ilma u likwidi oħra waqt li tkun qed tiehu Zokinvy. Dan jista' jgħin biex tnaqqas il-problemi relatati mad-dijarea jew mar-rimettar.

Staqli lit-tabib tiegħek dwar l-ammont ta' ilma jew likwidi oħra li għandek tixrob kuljum.

It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek liema likwidi tista' tixrob biex jagħmel ċert li tkun qed tiehu l-ammont korrett ta' fluwidi kuljum.

Tikolx ikel jew tixrobx meraq li fih tronog, cranberries, rummien jew laring tal-bakkaljaw (magħruf bhala laring qares jew morr).

Jekk tiehu Zokinvy aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar kapsuli milli suppost, ieqaf hu l-medicina u kkuntattja lit-tabib tieghek.

Jekk tinsa tiehu Zokinvy

Jekk tinsa tiehu doza, u jkun għad fadal 8 sigħat jew aktar sad-doza ppjanata li jmiss tieghek, hu d-doza li tkun qbiżt malajr kemm jista' jkun ma' xi ikel. Jekk ikun għad fadal inqas minn 8 sigħat qabel id-doza skedata li jmiss, aqbez id-doza li tkun insejt tiehu u kompli hu Zokinvy fid-doza skedata li jmiss.

Jekk tieqaf tiehu Zokinvy

Tiqafx tiehu Zokinvy mingħajr ma titkellem mat-tabib tieghek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji. Għid lit-tabib tieghek minnufih jekk:

- ikollok dardir, rimettar jew dijarea persistenti li jwasslu għal telf ta' aptit, telf fil-piż jew deidrazzjoni. Ir-rimettar jew id-dijarea huma komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10) u jistgħu jwasslu għal nuqqasijiet fl-elettroliti li jehtiegu trattament ta' appoġġ. It-tabib tieghek jista' jimmonitorja l-piż, l-aptit u kemm tiekol u tixrob biex jgħin fl-identifikazzjoni ta' kwalunkwe waħda minn dawn il-kundizzjonijiet possibbli ta' elettroliti.

Għid lit-tabib tieghek minnufih jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji serji ta' hawn fuq.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- žieda fl-enzimi tal-fwied murija minn testijiet tad-demem, li jindikaw stress fuq il-fwied
- uġiġh fl-istonku
- għeja
- stitikezza
- infezzjonijiet tas-sinus jew infezzjonijiet oħrajn fl-apparat respiratorju ta' fuq
- tnaqqis fl-emoglobina muri permezz ta' testijiet tad-demem
- tnaqqis fil-bikarbonat muri mit-testijiet tad-demem

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- uġiġh fil-ġisem u wġiġh fil-ġisem, inkluż uġiġh fid-dahar u wġiġh fl-estrematijiet
- deni
- tnaqqis fil-livelli ta' sodju, potassju, albumina, kreatinina muri permezz ta' testijiet tad-demem
- žieda fil-livelli ta' manjeżju muri mit-testijiet tad-demem
- sogħla
- gass
- raxx
- prurite (ġilda ħakk)
- iskemija cerebrali (puplesija)
- uġiġh ta' ras
- imnieher iqattar
- kongestjoni nażali (imnieher imblukkat)

- tinfarag
- uġiġh fil-grizmejn
- depressjoni
- pustula orali (feriti fil-ħalq)
- nefha qisha toġħlija b' uġiġh qrib l-anus (axxessi perirettali)
- pulmonite
- influwenza
- tnaqqis fl-ġhadd taċ-ċelloli tad-demmm (bħall-ġhadd taċ-ċelloli bojod tad-demmm) muri permezz ta' testijiet tad-demmm
- tingiż fl-idejn u fis-saqajn
- sturdament
- irritazzjoni, infjammazzjoni jew ulċeri tal-musrana l-kbira (kolite)
- indigestjoni (tista' tinkludi sensazzjonijiet ta' nefha, skumdità, thossok mimli/mimlija jew gass)
- infjammazzjoni tal-kisja tal-istonku (gastrite)
- fsada tal-musrana l-kbira, tar-rektum jew tal-anus
- ġilda xotta
- skurar tal-ġilda (iperpigmentazzjoni)
- uġiġh fis-sider
- tertir ta' bard
- ksur tas-snien

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Zokinvy

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq it-tikketta wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fil-pakkett oriġinali. Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità. Dan il-prodott medicinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Zokinvy

- Is-sustanza attiva hi lonafarnib
Zokinvy 50 mg kapsuli ibsin: kull kapsula fiha 50 mg ta' lonafarnib.
Zokinvy kapsuli ibsin ta' 75 mg: kull kapsula fiha 75 mg ta' lonafarnib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
Kontenut tal-kapsula: croscarmellose sodium (ara s-sezzjoni 2 "Zokinvy fih sodium"), magnesium stearate, poloxamer, povidone and silica, colloidal anhydrous
Qoxra tal-kapsula:
Zokinvy 50 mg kapsuli ibsin: gelatin, titanium dioxide, iron oxide isfar u sunflower lecithin

Zokinvy 75 mg kapsuli ibsin: gelatin, titanium dioxide, iron oxide isfar u sunflower lecithin
Linka tal-istampar: shellac, iron oxide iswed

Kif jidher Zokinvy u l-kontenut tal-pakkett

Il-kapsuli ibsin ta' Zokinvy ta' 50 mg huma kapsuli ibsin sofor opaki, immarkati b'“LNF” u “50” b'linka sewda.

Il-kapsuli ibsin ta' Zokinvy ta' 75 mg huma kapsuli ibsin orangjo ċar opaki, immarkati b'“LNF” u “75” b'linka sewda.

Il-pakkett tal-flixxkun fih 30 kapsula iebsa u dessikant. Id-dessikant jinsab f' kannestru u dak il-kannestru huwa inkluż fil-flixxkun, li fih il-kapsuli.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

EigerBio Europe Ltd.
1 Castlewood Avenue
Rathmines, D06 H685, L-Irlanda

Manifattur

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f' XAHAR SENA

Din il-mediċina kienet awtorizzata taħt 'ċirkustanzi eċċezzjonali'.

Dan ifisser li minħabba li l-marda hija rari kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar din il-mediċina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida dwar din il-mediċina kull sena u dan il-fuljett ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura. Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ZEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini.