

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zokinvy 50 mg, kapsułki twarde

Zokinvy 75 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Zokinvy 50 mg, kapsułki twarde

Każda kapsułka zawiera 50 mg lonafarnibu.

Zokinvy 75 mg, kapsułki twarde

Każda kapsułka zawiera 75 mg lonafarnibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka)

Zokinvy 50 mg, kapsułki twarde

Kapsułka twarda o rozmiarze 4 (5 mm x 14 mm), nieprzezroczysta żółta z nadrukiem „LNF” i „50” w kolorze czarnym.

Zokinvy 75 mg, kapsułki twarde

Kapsułka twarda o rozmiarze 3 (6 mm x 16 mm), nieprzezroczysta jasnopomarańczowa z nadrukiem „LNF” i „75” w kolorze czarnym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zokinvy jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych z genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem zespołu progerii Hutchinsona-Gilforda lub progeroidowej laminopatii z wadliwą obróbką pre-lamin (ang. processing-deficient progeroid laminopathy), które są związane z heterozygotyczną mutacją genu *LMNA* z gromadzeniem białka podobnego do progeryny lub z homozygotyczną albo złożoną heterozygotyczną mutacją genu *ZMPSTE24*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz mający doświadczenie w leczeniu pacjentów z potwierdzonymi zespołami progeroidowymi lub pacjentów z rzadkimi, genetycznymi zespołami metabolicznymi.

Dawkowanie

Dawka początkowa

We wszystkich wskazaniach zalecana dawka początkowa to 115 mg/m² dwa razy na dobę. W badaniach klinicznych stosowano wzór Du Bois i należy z niego korzystać przy wyliczaniu pola powierzchni ciała w celu określenia dawki. Wszystkie całkowite dawki dobowe należy zaokrąglić do najbliższej wartości w przyroście 25 mg i podzielić na dwie równe lub prawie równe dawki (patrz Tabela 1). Dawki należy przyjmować w odstępie około 12 godzin (rano i wieczorem).

Tabela 1: Zalecana dawka początkowa i schemat podawania dla dawki wynoszącej 115 mg/m² pola powierzchni ciała

Pole powierzchni ciała (m ²)	Całkowita dawka dobową zaokrągloną do najbliższej wartości w przyroście 25 mg	Dawka poranna liczba kapsulek		Dawka wieczorna liczba kapsulek	
		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	

* U pacjentów o powierzchni ciała od 0,30 m² do 0,38 m² zawartość kapsułki 75 mg należy wymieszać z 10 ml soku pomarańczowego. Połowa mieszaniny (5 ml) odpowiada dawce lonafarnibu wynoszącej 37,5 mg. Dawka ta będzie przygotowywana i przyjmowana dwa razy na dobę (patrz punkt 6.6).

Dawka podtrzymująca

Po 4 miesiącach leczenia z zastosowaniem dawki początkowej wynoszącej 115 mg/m² dwa razy na dobę, dawkę należy zwiększyć do dawki podtrzymującej wynoszącej 150 mg/m² dwa razy na dobę (rano i wieczorem). Wszystkie całkowite dawki dobowe należy zaokrąglić do najbliższej wartości w przyroście 25 mg i podzielić na dwie równe lub prawie równe dawki (patrz Tabela 2).

Tabela 2: Zalecana dawka podtrzymująca i schemat podawania dla dawki 150 mg/m² pola powierzchni ciała

Pole powierzchni ciała (m ²)	Całkowita dawka dobową zaokrągloną do najbliższej wartości w przyroście 25 mg	Dawka poranna liczba kapsulek		Dawka wieczorna liczba kapsulek	
		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

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki należy ją przyjąć jak najszybciej, do 8 godzin przed następną planową dawką z posiłkiem. Jeżeli do następnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż 8 godzin, należy pominąć nieprzyjętą dawkę i wznowić schemat dawkowania w wyznaczonej porze kolejnej dawki.

Pacjenci przyjmujący dawkę początkową 115 mg/m² o powierzchni ciała od 0,30 m² do 0,38 m²

Pacjenci będą musieli otrzymywać dawkę dobową 75 mg (37,5 mg dwa razy na dobę). Zawartość kapsułki lonafarnibu 75 mg należy wymieszać z 10 ml soku pomarańczowego. Spożyta zostanie tylko połowa z 10-ml mieszaniny (patrz punkt 6.6).

Dostosowanie dawki u pacjentów z uporczywymi wymiotami i (lub) biegunką prowadzącymi do odwodnienia lub utraty masy ciała

U pacjentów, u których zwiększono dawkę do 150 mg/m² dwa razy na dobę i u których występują powtarzające się epizody wymiotów i (lub) biegunki powodujące odwodnienie albo utratę masy ciała (patrz punkt 4.4), dawkę tę można zmniejszyć do dawki początkowej wynoszącej 115 mg/m² dwa razy na dobę. Wszystkie dawki dobowe należy zaokrąglić do najbliższej wartości w przyroście 25 mg i podzielić na dwie równe lub prawie równe dawki (patrz Tabela 1).

Zapobieganie wystąpieniu lub leczenie wymiotów i (lub) biegunki prowadzących do odwodnienia lub utraty masy ciała

Można rozważyć zapobieganie wystąpieniu lub leczenie wymiotów i (lub) biegunki za pomocą leków przeciwwymiotnych i (lub) przeciwbiegunkowych (patrz punkt 4.4).

Dostosowanie dawki u pacjentów, którzy już przyjmują umiarkowanie silny inhibitor CYP3A (patrz punkt 4.5)

W przypadku dodania lonafarnibu do istniejącego schematu leczenia zawierającego umiarkowanie silny inhibitor CYP3A może być uzasadnione zastosowanie niższej dawki początkowej lonafarnibu. Jeśli jednoczesne przyjmowanie umiarkowanie silnego inhibitora CYP3A zostanie przerwane, dawkę lonafarnibu można zwiększyć (dawkowanie w zależności od pola powierzchni ciała).

Dostosowanie dawki u pacjentów z potwierdzonym polimorfizmem dysfunkcyjnym CYP3A4

Dawkę dobową lonafarnibu u pacjenta należy zmniejszyć o 50%, a zmniejszoną dawkę dobową należy podzielić na dwie równe dawki. Każdą dawkę należy zaokrąglić do najbliższej wartości w przyroście 25 mg. Schemat dawkowania będzie następujący: 25 mg dwa razy na dobę, 50 mg dwa razy na dobę lub 75 mg dwa razy na dobę. Pacjenci, którzy przyjmują zmniejszoną dawkę dobową wynoszącą 50 mg (25 mg dwa razy na dobę), powinni wymieszać zawartość kapsułki lonafarnibu 50 mg z 10 ml

soku pomarańczowego w celu uzyskania prawidłowej dawki. Spożyta zostanie tylko połowa (5 ml) z 10-ml mieszaniny (patrz punkt 6.6). Zaleca się monitorowanie odstępu QTc.

Dostosowanie dawki u pacjentów wymagających podania midazolamu pozajelitowo z powodu zabiegu chirurgicznego

Jednoczesne stosowanie midazolamu jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5). Pacjenci wymagający podania midazolamu pozajelitowo z powodu zabiegu chirurgicznego powinni przerwać przyjmowanie lonafarnibu na 14 dni przed podaniem i 2 dni po podaniu midazolamu.

Swoiste interakcje z pokarmami i napojami

Lonafarnibu nie należy przyjmować z pokarmami lub sokami zawierającymi grejpfruty, żurawiny, granaty albo pomarańcze sewilskie (*np.* marmolada pomarańczowa) znane jako pomarańcze kwaśne lub gorzkie (patrz punkt 4.5). Przyjmowanie lonafarnibu z pokarmami lub napojami zawierającymi te owoce lub soki owocowe może nasilić działania niepożądane związane z lonafarnibem.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasy A lub B wg klasyfikacji Childa-Pugha) dostosowanie dawki nie jest konieczne. Lonafarnib jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C wg klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzono badań lonafarnibu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na to, że lonafarnib i metabolit HM21 są wydalane z moczem jedynie w ograniczonym zakresie, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Dawkowanie jest takie samo u osób dorosłych oraz dzieci w wieku 12 miesięcy i starszych.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lonafarnibu u dzieci w wieku poniżej 12 miesięcy. Dane nie są dostępne (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Lonafarnib jest przeznaczony do stosowania doustnego. Kapsułki należy połykać w całości. Kapsułek nie należy żuć. Każdą dawkę należy przyjmować podczas posiłku.

Dla pacjentów, którzy nie są w stanie połykać kapsułki w całości, w punkcie 6.6 podano instrukcje dotyczące mieszania zawartości kapsułki z sokiem pomarańczowym.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, jakąkolwiek inną substancję należącą do klasy farnezylotransferaz lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP3A (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są metabolizowane głównie przez CYP3A4, takich jak midazolam, atorwastatyna, lowastatyna i symwastatyna (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C wg klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkt 5.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wiek w chwili rozpoczęcia leczenia

Leczenie lonafarnibem należy rozpocząć jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania. Dane kliniczne wskazują, że oczekiwany korzystny wpływ leczenia lonafarnibem na przeżycie u pacjentów z zespołem progerii Hutchinsona-Gilforda (ang. Hutchinson-Gilford progeria syndrome, HGPS), którzy rozpoczęli terapię w wieku 10 lat lub starszym, jest mniejszy niż u pacjentów, którzy rozpoczęli terapię w młodszym wieku (patrz punkt 5.1).

Rozpoczęcie leczenia lonafarnibem u starszych pacjentów należy rozważyć pod kątem działań niepożądanych (tj. wymiotów, nudności i biegunki) występujących w okresie pierwszych kilku miesięcy terapii.

Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego i odwodnienie

Zgłaszano występowanie nieprawidłowych zmian stężeń elektrolitów (hipermagnezemia, hipokaliemia, hiponatremia) (patrz punkt 4.8). Należy ściśle monitorować nasilenie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, zwłaszcza w ciągu pierwszych 4 miesięcy leczenia. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego należy regularnie kontrolować masę ciała pacjenta, podaż kalorii i objętość przyjmowanych płynów. W niektórych przypadkach długotrwała biegunka może prowadzić do hipowolemii, którą należy leczyć, podając płyny w infuzji lub doustnie.

Pacjentów z biegunką, którzy przyjmują lek przeciwbiegunkowy loperamid, należy obserwować pod kątem występowania działań niepożądanych związanych ze zwiększoną ekspozycją na loperamid (patrz punkt 4.5).

Pacjenci wymagający podania midazolamu pozajelitowo z powodu zabiegu chirurgicznego

Jednoczesne podawanie lonafarnibu i midazolamu jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5) ze względu na zwiększone ryzyko wyjątkowo silnej sedacji i depresji oddechowej. U pacjentów wymagających zastosowania midazolamu w ramach znieczulenia do zabiegu chirurgicznego należy przerwać leczenie lonafarnibem na 14 dni przed podaniem i nie stosować go przez 2 dni po podaniu midazolamu pozajelitowo.

Nieprawidłowa czynność wątroby

Zgłaszano przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, takich jak aminotransferaza asparaginianowa lub aminotransferaza alaninowa (patrz punkt 4.8). Należy stale oceniać przedmiotowe i podmiotowe objawy pogorszenia czynności wątroby. Czynność wątroby należy oceniać raz w roku lub w chwili pojawienia się jakichkolwiek nowych albo nasilenia już istniejących przedmiotowych lub podmiotowych objawów zaburzeń czynności wątroby.

Nefrotoksyczność

Lonafarnib powodował nefrotoksyczność u szczurów, u których występowały zmiany w klinicznych badaniach biochemicznych i analizie moczu, przy stężeniu w osoczu w przybliżeniu takim samym, jak po podaniu dawki stosowanej u ludzi (patrz punkt 5.3). Należy stale oceniać przedmiotowe i podmiotowe objawy pogorszenia czynności nerek. Czynność nerek należy oceniać raz w roku lub w chwili pojawienia się jakichkolwiek nowych albo nasilenia już istniejących przedmiotowych lub podmiotowych objawów związanych z zaburzeniami czynności nerek.

Toksyczny wpływ na siatkówkę

Lonafarnib powodował u małp zależne od pręcików pogorszenie ostrości wzroku w słabym oświetleniu w stężeniu w osoczu podobnym, jak po podaniu dawki stosowanej u ludzi (patrz

punkt 5.3). Należy przeprowadzać ocenę okulistyczną raz w roku oraz w chwili pojawienia się jakichkolwiek nowych zaburzeń widzenia w trakcie leczenia.

Jednoczesne stosowanie umiarkowanie silnych i silnych induktorów CYP3A

Jednoczesne stosowanie umiarkowanie silnych i silnych induktorów CYP3A może zmniejszać skuteczność lonafarnibu i należy tego unikać (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A

Jednoczesne stosowanie lonafarnibu i silnych inhibitorów CYP3A jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie słabych induktorów CYP3A

Jednoczesne stosowanie słabych induktorów CYP3A może zmniejszać skuteczność lonafarnibu i należy tego unikać. Jeśli nie można uniknąć ich stosowania, nie jest konieczne dostosowanie dawki lonafarnibu (patrz punkt 4.5).

Osoby z potwierdzonym polimorfizmem dysfunkcyjnym CYP3A4

Osoby z potwierdzonym polimorfizmem dysfunkcyjnym CYP3A4 powinny rozpocząć leczenie połową (50%) wskazanej dawki. Konieczne jest monitorowanie odstępu QTc (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Inne zespoły progeroidowe

Przewiduje się, że lonafarnib nie będzie skuteczny w leczeniu zespołów progeroidowych spowodowanych mutacjami w genach innych niż *LMNA* lub *ZMPSTE24* i laminopatii niezwiązanych z gromadzeniem białek podobnych do progeryny. Przewiduje się, że lonafarnib nie będzie skuteczny w leczeniu następujących zespołów progeroidowych: zespołu Wernera, zespołu Blooma, zespołu Rothmunda-Thomsona, zespołu Cockayne'a, xeroderma pigmentosum (skóra pergaminowata i barwnikowa), trichotiodystrofii i zespołu ataksja-teleangiektazja.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy Zokinvy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Lonafarnib jest metabolizowany przez CYP3A4 i 3A5 i wiadomo, że jest również umiarkowanie silnym inhibitorem CYP3A4. Dlatego automatycznie hamuje swój metabolizm. Po podaniu wielokrotnych dawek lonafarnibu (75 mg dwa razy na dobę przez 6 dni) występuje około 4-krotne zwiększenie C_{max} w porównaniu z pojedynczą dawką lonafarnibu (75 mg). Na podstawie wartości C_{max} i AUC stwierdzono kumulację substancji czynnej w stanie stacjonarnym. To samo dotyczyło głównego metabolitu lonafarnibu, ale w mniejszym stopniu.

Wpływ innych substancji na lonafarnib

Silne inhibitory CYP3A

W przypadku jednoczesnego podawania lonafarnibu z ketokonazolem, silnym inhibitorem CYP3A, u zdrowych dorosłych osób, ketokonazol (5 dawek po 200 mg) powodował 3,7-krotny wzrost wartości C_{max} lonafarnibu (pojedyncza dawka 50 mg) i 5,3-krotny wzrost wartości AUC. Może to prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Z tego względu jednoczesne stosowanie lonafarnibu i silnych inhibitorów CYP3A jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Umiarkowanie silne inhibitory CYP3A

Po dodaniu flukonazolu (200 mg raz na dobę przez 4 dni), umiarkowanie silnego inhibitora CYP3A4, do schematu wielokrotnych dawek lonafarnibu (75 mg dwa razy na dobę przez 6 dni, a następnie podawanego jednocześnie z flukonazolem przez 4 dni), różnic w ekspozycji na lonafarnib nie uważa się za klinicznie istotne (brak zmiany C_{max} i 1,2-krotne zmniejszenie AUC). Po dodaniu flukonazolu jako umiarkowanie silnego inhibitora CYP3A4 do schematu leczenia, po podaniu wielokrotnych dawek lonafarnibu nie obserwuje się dalszego hamowania poza działaniem autohamującym. Jednakże dodanie lonafarnibu do istniejącego schematu leczenia zawierającego umiarkowanie silny inhibitor CYP3A wymaga zachowania ostrożności i uzasadnione może być zastosowanie mniejszej dawki początkowej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Słabe inhibitory CYP3A

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji ze słabym inhibitorem CYP3A. Uważa się, że dostosowanie dawki nie jest konieczne; jeśli jednak jednoczesne stosowanie słabego inhibitora CYP3A wywołuje utrzymujące się objawy toksyczności, należy zmniejszyć dawkę lonafarnibu o 50% i zaleca się monitorowanie odstępu QTc (patrz punkty 4.2 i 6.6).

Silne induktory CYP3A

Jednoczesne podawanie lonafarnibu w pojedynczej dawce doustnej 50 mg (w skojarzeniu z pojedynczą dawką doustną 100 mg rytonawiru) po ryfampinie w dawce 600 mg raz na dobę przez 8 dni spowodowało 12,5-krotne zmniejszenie wartości C_{max} lonafarnibu i 50-krotne zmniejszenie wartości AUC w porównaniu z podaniem samej ryfampiny u zdrowych osób dorosłych. Nie są dostępne dane dotyczące skuteczności wykazujące, że lonafarnib pozostaje skuteczny, gdy jest podawany jednocześnie z silnym induktorem CYP3A. W związku z tym należy unikać jednoczesnego stosowania lonafarnibu z silnym induktorem CYP3A i poszukiwać alternatywnych metod leczenia (patrz punkt 4.4).

Umiarkowanie silne induktory CYP3A

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z umiarkowanie silnym induktorem CYP3A. Nie są dostępne dane dotyczące skuteczności wykazujące, że lonafarnib pozostaje skuteczny, gdy jest podawany jednocześnie z umiarkowanie silnym induktorem CYP3A. W związku z tym należy unikać jednoczesnego stosowania lonafarnibu z umiarkowanie silnym induktorem CYP3A i poszukiwać alternatywnych metod leczenia (patrz punkt 4.4).

Słabe induktory CYP3A

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji ze słabym induktorem CYP3A. Nie są dostępne dane dotyczące skuteczności wykazujące, że lonafarnib pozostaje skuteczny, gdy jest podawany jednocześnie ze słabym induktorem CYP3A. W związku z tym należy unikać jednoczesnego stosowania lonafarnibu ze słabym induktorem CYP3A i poszukiwać alternatywnych metod leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.4). Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego podawania ze słabym induktorem CYP3A, należy utrzymać przyjmowaną aktualnie dawkę lonafarnibu. Jeżeli u pacjenta jeszcze nie zwiększono dawki do dawki podtrzymującej wynoszącej 150 mg/m² dwa razy na dobę, należy trzymać się zaplanowanych terminów zwiększania dawki.

Pokarmy i wybrane soki wpływające na metabolizm lonafarnibu

Grejpfruty, żurawiny, granaty i pomarańcze sewilskie (np. marmolada pomarańczowa), znane jako pomarańcze kwaśne lub gorzkie, hamują aktywność enzymów układu CYP3A. W czasie przyjmowania lonafarnibu należy unikać spożywania pokarmów lub soków zawierających te owoce (patrz punkt 4.2).

Wpływ lonafarnibu na inne substancje

Substraty CYP3A4

Lonafarnib jest inhibitorem CYP3A4. Podczas jednoczesnego podawania lonafarnibu z midazolamem, który jest substratem CYP3A4, zdrowym dorosłym osobom, wielokrotne dawki lonafarnibu (100 mg dwa razy na dobę przez 5 kolejnych dni) powodowały 2,8-krotne zwiększenie wartości C_{max} i 7,4-krotne zwiększenie wartości AUC midazolamu (pojedyncza dawka doustna 3 mg). Interakcja ta zwiększa zatem ryzyko wystąpienia wyjątkowo silnej sedacji i depresji oddechowej. Z tego względu jednoczesne stosowanie lonafarnibu i midazolamu jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Metabolizm inhibitorów reduktazy HMG-CoA atorwastatyny, lowastatyny i symwastatyny jest zależny od CYP3A. Lonafarnib jest silnym inhibitorem CYP3A opartym na mechanizmie działania w warunkach *in vivo* i przewiduje się, że w przypadku jednoczesnego podawania z atorwastatyną, lowastatyną lub symwastatyną lonafarnib spowoduje wzrost stężenia tych statyn w osoczu. Prowadzi to do zwiększenia ryzyka miopatii, w tym rabdomiolizy. Z tego względu jednoczesne stosowanie lonafarnibu i atorwastatyny, lowastatyny oraz symwastatyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Loperamid

W przypadku jednoczesnego podawania z loperamidem u zdrowych osób dorosłych, lonafarnib w dawkach wielokrotnych (100 mg dwa razy na dobę przez 5 kolejnych dni) powodował 3,1-krotny wzrost wartości C_{max} loperamidu (pojedyncza dawka doustna 2 mg) i 4,0-krotny wzrost wartości AUC. Dawka loperamidu nie powinna przekraczać 1 mg na dobę (patrz punkt 4.4). Jeśli loperamid ma być podany w dawce większej niż 1 mg na dobę, zachowując ostrożność należy powoli zwiększać dawkę leku do wysokości koniecznej do opanowania biegunki.

Substraty CYP2C19

W przypadku jednoczesnego podawania z substratem CYP2C19 omeprazolem u zdrowych osób dorosłych, lonafarnib w dawkach wielokrotnych (75 mg dwa razy na dobę przez 5 kolejnych dni) powodował wzrost wartości C_{max} omeprazolu (pojedyncza dawka doustna 40 mg) o 28%, a wartości AUC o 60%. W tym okresie należy monitorować pacjentów przyjmujących produkty lecznicze będące substratami CYP2C19 pod kątem występowania potencjalnych działań niepożądanych i w razie konieczności modyfikować dawkę.

MATE1 i MATE2-K

Na podstawie danych z badań *in vitro* stwierdzono, że lonafarnib jest inhibitorem MATE1/MATE2-K w znaczących klinicznie maksymalnych stężeniach ogólnoustrojowych i może potencjalnie wywoływać znaczące klinicznie interakcje. Obecnie jedynym zidentyfikowanym znaczącym klinicznie substratem MATE1/MATE2-K jest metformina. Należy unikać jednoczesnego stosowania metforminy i lonafarnibu. Jeśli konieczne jest podanie metforminy, lekarze powinni uważnie monitorować pacjenta pod kątem występowania interakcji z lonafarnibem.

Substraty glikoproteiny P

W przypadku jednoczesnego podawania z substratem glikoproteiny P feksofenadyną u zdrowych osób dorosłych, lonafarnib w dawkach wielokrotnych (100 mg dwa razy na dobę przez 5 kolejnych dni) powodował wzrost wartości C_{max} feksofenadyny (pojedyncza dawka doustna 180 mg) o 21%, a wartości AUC o 24%. W przypadku jednoczesnego podawania lonafarnibu z substratami glikoproteiny-P (*np.* digoksyną, dabigatranem), gdy minimalne zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu działań toksycznych, należy obserwować, czy nie występują działania niepożądane i zmniejszyć dawkę substratu glikoproteiny-P zgodnie z zaleceniami podanymi w zatwierdzonych drukach informacyjnych produktu.

Substraty OCT1

Badania *in vitro* wskazują, że lonafarnib jest inhibitorem OCT1 w znaczących klinicznie stężeniach ogólnoustrojowych. Jednak znaczenie kliniczne tego faktu jest obecnie nieznanne.

Doustne środki antykoncepcyjne

Nie przeprowadzono badań oceniających interakcje lonafarnibu podawanego jednocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Zokinvy i co najmniej przez 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.6).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Zokinvy i co najmniej przez 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki. Mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Zokinvy i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Nie badano wpływu produktu leczniczego Zokinvy na steroidowe środki antykoncepcyjne. W przypadku stosowania steroidowych środków antykoncepcyjnych o działaniu układowym należy dodać metodę barierową.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania lonafarnibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania lonafarnibu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lonafarnib przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie badań na zwierzętach wykazano przenikanie lonafarnibu do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie lonafarnibem, biorąc pod uwagę korzyść z karmienia piersią dla dziecka i korzyść z leczenia dla matki.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu lonafarnibu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach lonafarnib powodował zmiany w układzie rozrodczym osobników płci męskiej i żeńskiej oraz resorpcję (patrz punkt 5.3). Potencjalny wpływ lonafarnibu na płodność u ludzi jest obecnie nieznan.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lonafarnib wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu lonafarnibu może wystąpić uczucie zmęczenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane to: wymioty (86%), biegunka (78%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (64%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (50%), zmniejszenie łaknienia (41%), nudności (38%), ból brzucha (35%), zmęczenie (29%), zmniejszenie masy ciała (27%), zaparcia (18%) oraz zakażenie górnych dróg oddechowych (11%). Większość działań niepożądanych występowała w ciągu pierwszych 4 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a ich nasilenie zasadniczo stale zmniejszało się w miarę wydłużania czasu trwania terapii.

Najcięższe działania niepożądane to: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (3,6%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (3,6%), niedokrwienie mózgu (3,2%), gorączka (1,6%) oraz odwodnienie (1,6%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych przedstawiono w Tabeli 3 według klasyfikacji układów i narządów oraz preferowanego terminu. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającą się częstością w obrębie każdej klasy układów i narządów.

Tabela 3: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Zakażenie Zapalenie błony śluzowej nosa Zapalenie żołądka i jelit Grypa Zmiany krostkowe w jamie ustnej Ropień okołoodbytniczy Zapalenie płuc Zapalenie zatok
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Wzrost stężenia hemoglobiny	Zmniejszenie liczby krwinek białych
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone łaknienie Zmniejszenie masy ciała	Odwodnienie Hipermagnezemia Hipokaliemia Hipoalbuminemia Hiponatremia
Zaburzenia psychiczne		Obniżony nastrój
Zaburzenia układu nerwowego		Niedokrwienie mózgu Ból głowy Zawroty głowy Parestezje
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel Krwawienie z nosa Ból krtani/części ustnej gardła Niedrożność nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty Biegunka Nudności Ból brzucha ^a Zaparcia	Wzdęcia Zapalenie jelita grubego Niestrawność Zapalenie żołądka Krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi	Zmniejszenie stężenia kreatyniny we krwi
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd Suchość skóry Hiperpigmentacja skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśniowo-szkieletowy Ból pleców/kręgosłupa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Gorączka Ból w klatce piersiowej Dreszcze
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Złamanie zęba

^a Ból brzucha obejmuje ból brzucha i ból w nadbrzuszu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego (wymioty [85,7%], biegunka [77,8%], nudności [38,1%]). Spośród pacjentów, u których wystąpiły wymioty związane z leczeniem, u 29 (53,7%) występowały wymioty stopnia 1. (zdefiniowane jako: brak konieczności interwencji), a u 25 (46,3%) wymioty stopnia 2. (zdefiniowane jako: nawodnienie dożylnie w warunkach ambulatoryjnych; wymagana interwencja medyczna). Spośród pacjentów, u których wystąpiły nudności związane z leczeniem, u 23 (95,8%) stwierdzono nudności stopnia 1. (zdefiniowane jako: utrata apetytu bez zmiany nawyków żywieniowych), a u 1 (4,2%) pacjenta stwierdzono nudności stopnia 2. (zdefiniowane jako: zmniejszenie spożycia doustnego bez istotnej utraty masy ciała, odwodnienia lub niedożywienia). W ciągu pierwszych 4 miesięcy leczenia w badaniu ProLon1 wymioty wystąpiły u 19 (67,9%) pacjentów, a nudności u 10 (35,7%) pacjentów. Do zakończenia leczenia 4 (14,3%) pacjentów wymagało podania środków przeciwwymiotnych lub przeciw nudnościom (patrz punkt 4.4). Łącznie 4 pacjentów przerwało leczenie, głównie z powodu nudności lub wymiotów.

U większości pacjentów z biegunką związaną z leczeniem (około 94%) występowała łagodna lub umiarkowana biegunka; 38 (77,6%) pacjentów zgłosiło biegunkę stopnia 1. (zdefiniowaną jako: zwiększenie liczby wypróżnień o mniej niż 4 na dobę w stosunku do stanu wyjściowego), a 8 (16,3%) pacjentów zgłosiło biegunkę stopnia 2. (zdefiniowaną jako: zwiększenie liczby wypróżnień o 4–6 na dobę w stosunku do stanu wyjściowego; ograniczenie możliwości wykonywania złożonych czynności życia codziennego). Trzech (6,1%) pacjentów zgłosiło biegunkę stopnia 3. (zdefiniowaną jako: zwiększenie liczby wypróżnień o 7 lub więcej na dobę w stosunku do stanu wyjściowego; wskazana hospitalizacja; znaczne zwiększenie wydajności ze stomii w porównaniu ze stanem wyjściowym; ograniczenie możliwości wykonywania codziennych czynności związanych z dbaniem o siebie). W ciągu pierwszych 4 miesięcy leczenia w badaniu ProLon1 biegunka wystąpiła u 23 (82,1%) pacjentów; do zakończenia leczenia biegunka występowała u 3 (10,7%) pacjentów. Dwunastu (42,9%) pacjentów leczono loperamidem.

Nieprawidłowe zmiany stężeń elektrolitów

Nieprawidłowe zmiany stężeń elektrolitów (hipermagnezemia, hipokaliemia, hiponatremia) wystąpiły u 4 (6,3%) pacjentów. Spośród 2 pacjentów, u których wystąpiła hipermagnezemia, u 2 (100%) pacjentów stwierdzono hipermagnezemię stopnia 1. (zdefiniowaną jako stężenie powyżej górnej granicy normy [GGN] do 3,0 mg/dl; stężenie >GGN do 1,23 mmol/l). Spośród 2 pacjentów, u których wystąpiła hipokaliemia, u 1 (50%) pacjenta stwierdzono hipokaliemię stopnia 1. (zdefiniowaną jako: stężenie poniżej dolnej granicy normy [DGN] do 3,0 mmol/l), a u 1 (50%) pacjenta stwierdzono hipokaliemię stopnia 3. (zdefiniowaną jako: stężenie <3,0 do 2,5 mmol/l; wskazana hospitalizacja). U 1 pacjenta, u którego wystąpiła hiponatremia (100%), stwierdzono hiponatremię stopnia 1. (zdefiniowaną jako: stężenie <DGN do 130 mmol/l). U 3 (4,8%) pacjentów wystąpiło odwodnienie. Spośród 3 pacjentów, u których doszło do odwodnienia, u 1 (33,3%) pacjenta stwierdzono odwodnienie stopnia 1. (zdefiniowane jako: wskazane zwiększenie doustnej podaży płynów; suchość błon śluzowych; zmniejszone napięcie skóry), a u 2 (66,7%) pacjentów stwierdzono odwodnienie stopnia 2. (zdefiniowane jako: wskazane podanie płynów dożylnie).

Wzrost aktywności aminotransferaz

Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej odnotowano u 14 (50,0% pacjentów) pacjentów uczestniczących w badaniu ProLon1. U 11 (78,6%) pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej stwierdzono wzrost aktywności stopnia 1. (zdefiniowany jako: wzrost powyżej GGN do 3,0-krotności GGN, jeśli wartość wyjściowa była prawidłowa; wzrost od 1,5- do 3,0-krotności wartości wyjściowej, jeśli wartość wyjściowa była nieprawidłowa), u 1 (7,1%) pacjenta stwierdzono wzrost aktywności stopnia 2. (zdefiniowany jako: wzrost >3,0- do 5,0-krotności GGN, jeśli wartość wyjściowa była prawidłowa; wzrost >3,0- do 5,0-krotności wartości wyjściowej, jeśli wartość wyjściowa była nieprawidłowa), a u 2 (14,3%) pacjentów stwierdzono wzrost aktywności stopnia 3. (zdefiniowany jako: wzrost >5,0- do 20,0-krotności GGN, jeśli wartość wyjściowa była prawidłowa, wzrost >5,0- do 20,0-krotności wartości wyjściowej, jeśli wartość wyjściowa była nieprawidłowa).

Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej odnotowano u 18 (64,3% pacjentów) pacjentów uczestniczących w badaniu ProLon1. Wśród tych pacjentów u 17 (94,4%) stwierdzono wzrost aktywności stopnia 1. (zdefiniowany jako: wzrost powyżej GGN do 3,0-krotności GGN, jeśli wartość wyjściowa była prawidłowa; wzrost od 1,5- do 3,0-krotności wartości wyjściowej, jeśli wartość wyjściowa była nieprawidłowa), a u 1 (5,6%) stwierdzono wzrost aktywności stopnia 3. (zdefiniowany jako: wzrost >5,0- do 20,0-krotności GGN, jeśli wartość wyjściowa była prawidłowa; wzrost >5,0- do 20,0-krotności wartości wyjściowej, jeśli wartość wyjściowa była nieprawidłowa).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W przypadku ostrego przedawkowania należy zastosować leczenie wspomagające zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, w tym wymianę płynów w celu uniknięcia zaburzenia równowagi elektrolitowej i ściśle monitorowanie parametrów życiowych. Nie ma odtrutki na lonafarnib odwracającej skutki przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki wpływające na przewod pokarmowy i metabolizm, różne leki wpływające na przewod pokarmowy i metabolizm, kod ATC: A16AX20

Mechanizm działania

Lonafarnib jest lekiem modyfikującym przebieg choroby, który zapobiega farnezytacji, a tym samym ogranicza gromadzenie się nieprawidłowej progeryny i białek podobnych do progeryny w wewnętrznej błonie jądrowej komórki. Dzięki temu zachowana zostaje integralność i prawidłowa funkcja komórek. Kumulacja progeryny i białek podobnych do progeryny w komórkach w obrębie ścian dużych naczyń krwionośnych powoduje stan zapalny i włóknienie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania lonafarnibu oceniano w dwóch badaniach II fazy (ProLon1 i ProLon2). Obydwa badania były jednoosobkowymi badaniami prowadzonymi metodą otwartej próby z pojedynczą grupą, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lonafarnibu u pacjentów z potwierdzonym genetycznie HGPS lub laminopatią progeroidową z wadliwą obróbką pre-lamin. Analizę przeprowadzono, łącząc te badania w analizie zbiorczej, w celu oceny różnic czasu przeżycia między pacjentami z HGPS leczonymi lonafarnibem a pacjentami, którzy nie otrzymywali lonafarnibu. Analizy czasu przeżycia przeprowadzono po 1, 2 i 3 latach w oparciu o okres stosowania lonafarnibu w monoterapii w badaniu ProLon1 lub w badaniu ProLon2 i z uwzględnieniem statusu przeżycia na dzień 1 sierpnia 2021 r. określany inaczej jako ostatnia obserwacja.

W badaniu ProLon1 uczestniczyło 28 pacjentów (26 pacjentów z klasycznym HGPS, 1 pacjent z HGPS nieklasycznym i 1 pacjent z laminopatią progeroidową z heterozygotyczną mutacją genu *LMNA* z gromadzeniem białka podobnego do progeryny). Pacjenci otrzymywali lonafarnib przez 24 do 30 miesięcy. Pacjenci rozpoczęli leczenie lonafarnibem w dawce 115 mg/m² dwa razy na dobę. Po 4 miesiącach terapii u pacjentów dobrze tolerujących leczenie zwiększono dawkę do 150 mg/m² dwa

razy na dobę. Do oceny przeżycia włączono 27 pacjentów z HGPS (16 dziewcząt, 11 chłopców) spośród 28 leczonych pacjentów. Mediana wieku w momencie rozpoczęcia leczenia u tych 27 pacjentów wynosiła 7,5 roku (przedział: od 3 do 16 lat). Na początku badania wszyscy pacjenci byli w wieku poniżej 18 lat.

W badaniu ProLon2 wzięło udział 35 pacjentów (34 pacjentów z klasycznym HGPS i 1 pacjent z HGPS nieklasycznym). Pacjenci otrzymywali lonafarnib przez 12 do 36 miesięcy. Pacjenci byli leczeni lonafarnibem w dawce 150 mg/m² dwa razy na dobę. Wszyscy spośród 35 leczonych pacjentów zostali uwzględnieni w ocenie czasu przeżycia. Mediana wieku w momencie rozpoczęcia leczenia wynosiła 6,0 lat (przedział: od 2 do 17 lat). Na początku badania wszyscy pacjenci byli w wieku poniżej 18 lat.

Spośród 63 pacjentów uczestniczących w badaniach ProLon1 i ProLon2, u 15 (24%) wymagana była pewna modyfikacja dawki. U jednego (2%) pacjenta zakończono leczenie, u 11 (17%) pacjentów przerwano dawkowanie, a u 3 (5%) pacjentów zmniejszono dawkę. W przypadku 10 pacjentów (10/63, 16%) podjęte działanie było związane z zaburzeniami przewodzenia pokarmowego, które są znanym i częstym działaniem niepożądanym lonafarnibu.

Retrospektywna analiza 3-letniej przeżywalności opierała się na danych dotyczących umieralności zebranych od 62 pacjentów z HGPS (27 pacjentów wcześniej nieleczonych w badaniu ProLon1 i 35 pacjentów wcześniej nieleczonych w badaniu ProLon2) stosujących lonafarnib w monoterapii oraz na danych pochodzących od odpowiednio dobranych, nieleczonych pacjentów w oddzielnej kohorcie z naturalnym przebiegiem choroby.

Średnia długość życia pacjentów z HGPS leczonych lonafarnibem wzrosła przeciętnie o 0,44 do 0,47 roku (odpowiednio bez korekty i z korektą względem wieku na początku leczenia) w ciągu pierwszych 3 lat obserwacji. Jednak ze względu na wątpliwości związane z dostępnymi danymi okres ten mógł wynosić tylko 2,4 miesiąca.

Podczas ostatniej obserwacji (tj. 1 sierpnia 2021 r.) średnia długość życia pacjentów z HGPS leczonych lonafarnibem wzrosła przeciętnie o 4,3 roku. Ze względu na ograniczone informacje w zbiorach danych, okres ten może wynosić tylko 2,6 roku. Wyniki dotyczące ostatniej obserwacji należy interpretować ostrożnie, gdyż pacjenci stosowali dodatkowe (potencjalnie przynoszące korzyść) leczenie.

Podsumowanie wyników analizy przeżycia przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4: Podsumowanie wyników analizy przeżycia u pacjentów z zespołem progerii Hutchinsona-Gilforda (leczonych lonafarnibem w porównaniu z zewnętrzną kohortą osób z naturalnym przebiegiem choroby)

	Różnica w RMST* w latach (95% CI)	Współczynnik ryzyka* (95% CI)
3-letnia obserwacja kontrolna	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
Ostatnia obserwacja (1 sierpnia 2021 r.)	4,338 (2,551; 6,126) P1+P2	0,28 (0,154; 0,521) P1+P2
2-letnia obserwacja kontrolna	0,237 (0,074; 0,401) P1+P2	0,29 (0,097; 0,838) P1+P2
1-roczna obserwacja kontrolna	0,094 (0,034; 0,154) P1+P2	0,20 (0,054; 0,732) P1+P2

CI (ang. confidence interval) = przedział ufności; P1 = ProLon1; P2 = ProLon2; RMST (ang. restricted mean survival time) = ograniczony średni czas przeżycia

W badaniu ProLon1 wzięło udział 27 pacjentów, a w badaniu ProLon2 wzięło udział 35 pacjentów. * Szacunki opierają się na następującym dopasowaniu: dla każdego pacjenta leczonego lonafarnibem wybrano losowo dopasowanego nieleczonego pacjenta tej samej płci i z tego samego kontynentu. Pacjenci leczeni lonafarnibem byli kolejno dobierani od pacjenta najstarszego w chwili rozpoczęcia leczenia do pacjenta najmłodszego. Wiek nieleczonego pacjenta w chwili rozpoczęcia leczenia w dobranej parze był dopasowywany do wieku pacjenta leczonego lonafarnibem. Jeśli okres obserwacji

był dłuższy w przypadku pacjenta nieleczonego niż w przypadku pacjenta leczonego lonafarnibem w dobranej parze, to ten okres obserwacji cenzurowano w chwili osiągnięcia długości takiej, jak u pacjenta leczonego lonafarnibem. W analizie regresji dla RMST oraz regresji proporcjonalnego hazardu Coxa dla współczynnika ryzyka czynnikami stratyfikacji były płeć i kontynent, a współzmienną był wiek w chwili rozpoczęcia leczenia.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Nie oceniano bezwzględnej biodostępności. Lonafarnib jest wchłaniany po podaniu drogą doustną. Mediana czasu do osiągnięcia stężenia maksymalnego (t_{max}) wynosiła od 2 do 4 godzin. Po podaniu lonafarnibu w dawkach wielokrotnych (100 mg dwa razy na dobę przez 5 dni) u zdrowych ochotników, średnie stężenie maksymalne wynoszące 964 ng/ml zaobserwowano przy medianie czasu wynoszącej 4 godzin (przedział od 2 do 5 godzin).

U zdrowych ochotników ekspozycję po podaniu pojedynczej dawki doustnej 75 mg lonafarnibu w nienaruszonej kapsułce porównywano z ekspozycją po podaniu pojedynczej dawki doustnej 75 mg lonafarnibu w postaci zawartości kapsułki zmieszanej z sokiem pomarańczowym (instrukcje dotyczące mieszania zawartości kapsułki z sokiem pomarańczowym, patrz punkt 6.6). Po wymieszaniu zawartości kapsułki z sokiem pomarańczowym wartość C_{max} lonafarnibu zmniejszyła się o 9%, a wartość AUC o 8% w porównaniu z podaniem w nienaruszonej kapsułce.

U zdrowych ochotników po podaniu pojedynczej dawki doustnej 100 mg lonafarnibu pokarm zmniejszał wchłanianie lonafarnibu, a względna biodostępność po podaniu doustnym po posiłku w porównaniu z podaniem na czczo wynosiła odpowiednio 48% i 77% na podstawie wartości C_{max} i AUC. Podawanie lonafarnibu w dawkach wielokrotnych z pokarmem u zdrowych dorosłych osób nie miało istotnego wpływu na biodostępność i powodowało mniejszą zmienność międzyosobniczą (~16%).

Szacuje się, że u zdrowych ochotników współczynnik kumulacji wynosi 4,46 dla AUC_{TAU}/AUC_{0-12} i 3,36 dla C_{max} .

Zmienność wewnątrzosobnicza wynosi 20,79% dla C_{max} i 21,13% dla AUC_{TAU} , a zmienność międzyosobnicza wynosi 36,92% dla C_{max} i 50,75% dla AUC_{TAU} .

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* stopień wiązania lonafarnibu z białkami osocza wynosił $\geq 99\%$ w przedziale stężeń od 0,5 do 40,0 mikrogramów/ml. Stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosił od 0,992 do 1,56.

Lonafarnib wykazuje farmakokinetykę zależną od czasu. Z porównania badań z udziałem zdrowych dorosłych ochotników, w których podawano lonafarnib w pojedynczej dawce 75 mg i w dawce 75 mg dwa razy na dobę przez 5 dni wynika, że pozorna objętość dystrybucji lonafarnibu zmniejsza się o 60% (odpowiednio 242 l i 97,4 l) w przypadku podawania lonafarnibu w dawkach wielokrotnych przez 5 dni.

Metabolizm

Lonafarnib jest w znacznym stopniu metabolizowany przy udziale mechanizmów wątrobowych. Lonafarnib stanowił od 50% do 57% opisanej radioaktywności w osoczu. Całkowity odzysk w osoczu dwóch metabolitów będących przedmiotem zainteresowania: HM17 (15,1%) i HM21 (13,9%); w związku z tym odzyskano łącznie 79% do 86% radioaktywności w osoczu. Częste szlaki metaboliczne obejmowały utlenianie, odwodornienie i połączenia tych dwóch reakcji. Większość metabolitów powstawała w wyniku zmian strukturalnych w regionie bocznego pierścienia piperidynowego lonafarnibu.

HM21 jest metabolitem czynnym farmakologicznie. Po doustnym podaniu 100 mg lonafarnibu dwa razy na dobę przez 5 dni, maksymalne stężenie HM21 w osoczu wynoszące 94,8 ng/ml osiągnęte jest po około 4 godzinach (przedział: od 3 do 6), z AUC_{TAU} 864 ng·h/ml. Po doustnym podaniu 75 mg lonafarnibu dwa razy na dobę przez 5 dni, maksymalne stężenie HM21 w osoczu wynoszące 82,1 ng/ml osiągnęte jest po około 3 godzinach (przedział: od 3 do 5), z AUC_{TAU} 767 ng·h/ml.

Badania metabolizmu *in vitro* wskazują na to, że CYP3A4 i CYP3A5 są odpowiedzialne głównie za oksydacyjny metabolizm lonafarnibu oraz że lonafarnib jest substratem CYP3A4 wrażliwym *in vivo*.

Scharakteryzowano/zidentyfikowano dwadzieścia jeden metabolitów w moczu i kale. Żaden niescharakteryzowany metabolit nie stanowił więcej niż 5% dawki.

Transportery

Na podstawie danych z badań *in vitro* ustalono, że lonafarnib jest najprawdopodobniej substratem glikoproteiny P, a nie substratem BCRP, OCT1, OATP1B1 i OATP1B3.

Eliminacja

W badaniu wchłaniania, metabolizmu i wydalania izotopu ^{14}C przeprowadzonym u zdrowych ochotników po podaniu pojedynczej dawki lonafarnibu wykazano, że promieniotwórczość pochodząca od leku stwierdzano głównie w wydalonym kale. Średnie skumulowane wydalanie radioaktywności wynosiło 61% w kale i mniej niż 1% w moczu w okresie do 24 godzin po podaniu dawki (całkowity odzysk wynosił ~62% w badaniu bilansu masy).

Lonafarnib wykazuje farmakokinetykę zależną od czasu. Z porównania badań z udziałem zdrowych dorosłych ochotników, w których podawano lonafarnib w pojedynczej dawce 75 mg i w dawce 75 mg dwa razy na dobę przez 5 dni wynika, że klirens lonafarnibu zmniejsza się o 75% (odpowiednio 48,2 l i 12,1 l), a wartość $t_{1/2}$ zwiększa się o 60% (odpowiednio 3,5 godz. w porównaniu z 5,6 godz.) w przypadku podawania lonafarnibu w dawkach wielokrotnych przez 5 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano lonafarnibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Wykazano, że po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki doustnej 50 mg lonafarnibu (w skojarzeniu z pojedynczą dawką doustną 100 mg rytonawiru) u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja na lonafarnib jest podobna w porównaniu z odpowiednio dopasowaną grupą kontrolną zdrowych osób (z prawidłową czynnością wątroby). Wyniki te wskazują, że nie ma podstaw do dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Lonafarnib jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3) ze względu na przewidywane zagrożenie bezpieczeństwa w postaci dekompensacji w związku z ryzykiem wystąpienia biegunki (patrz punkty 4.4 i 4.8). Lonafarnib (i najprawdopodobniej HM21) jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. W związku z tym pogorszenie czynności wątroby najprawdopodobniej doprowadzi do zwiększenia ekspozycji na lonafarnib (wpływ na HM21 jest nieznany) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano lonafarnibu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4). Lonafarnib i HM21 są wydalane z moczem jedynie w ograniczonym zakresie. W związku z tym przewiduje się, że zaburzenia czynności nerek nie wpłyną na ekspozycję na lonafarnib i HM21.

Płeć

U zdrowych ochotników po podaniu pojedynczej doustnej dawki 100 mg lonafarnibu dane farmakokinetyczne wskazują na wyższą ekspozycję na lonafarnib (AUC_{0-inf}) u kobiet (wzrost o 44%) w porównaniu z mężczyznami. Płeć miała mniejszy wpływ (26%) na wartość C_{max} niż na wartość AUC_{0-inf} .

Wiek

U zdrowych ochotników po podaniu pojedynczej doustnej dawki 100 mg lonafarnibu dane farmakokinetyczne wskazują na wyższą ekspozycję na lonafarnib (AUC_{0-inf}) u osób w podeszłym wieku (wzrost o 59% u osób w wieku 65 lat lub starszych) w porównaniu z młodszymi osobami w wieku od 18 do 45 lat. Wiek miał mniejszy wpływ (27%) na wartość C_{max} niż na wartość AUC_{0-inf} .

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Lonafarnib nie wpływał na odstęp QT ani QTc u świń morskich i nie obserwowano zmian w zapisie EKG u małp. Lonafarnib wywierał umiarkowany i odosobniony wpływ na odstęp QT w zapisie EKG u szczurów, gdy szacowane narażenie było zbliżone do narażenia występującego u ludzi.

W badaniach u małp trwających do 1 roku nie można było ustalić poziomu dawkowania, przy którym nie obserwuje się szkodliwych zmian (ang. no-observed-adverse-effect level, NOAEL). Toksyczność ogólnoustrojową odnotowano w trwających 3 miesiące i 1 rok badaniach toksyczności u szczurów i małp po wielokrotnym podaniu doustnym lonafarnibu w dawkach wynoszących odpowiednio ≥ 30 i ≥ 10 mg/kg mc. na dobę, co odpowiadało narażeniu mniejszemu niż narażenie występujące u pacjentów. Wyniki badań toksyczności obejmowały supresję szpiku kostnego, toksyczny wpływ na jądra oraz toksyczny wpływ na układ limfatyczny u szczurów i małp; zmiany w nerkach u szczurów (wakuolizację, mineralizację i martwicę wewnętrznego rdzenia nerkowego); oraz biegunkę i zmiany w elektroretinografii u małp. W trwającym 3 miesiące badaniu toksyczności u małp zaobserwowano ostrą zachorowalność spowodowaną krwotokiem w wielu narządach u małej liczby małp otrzymujących dawkę 60 mg/kg mc. na dobę, co odpowiada narażeniu zbliżonemu do narażenia występującego u ludzi (w dawce 150 mg/m² dwa razy na dobę). W badaniach toksyczności u małp zaobserwowano zmiany oczne w postaci martwicy pojedynczych komórek fotoreceptorów siatkówki po podaniu dawki ≥ 40 mg/kg mc. na dobę. W trwającym 3 miesiące badaniu kontrolnym odnotowano zmiany w elektroretinografii po podaniu dawki wynoszącej ≥ 15 mg/kg mc. na dobę, w tym istotne zmiany amplitudy sygnału w warunkach skotopowych po podaniu dawki 60 mg/kg mc. na dobę wskazujące na zaburzenia czynności pręcików i pogorszenie widzenia nocnego. Za wartość NOAEL w odniesieniu do toksycznego wpływu lonafarnibu na oczy uznano dawkę 20 mg/kg mc. na dobę, co odpowiada narażeniu zbliżonemu do narażenia występującego u ludzi (przy dawce 150 mg/m² dwa razy na dobę).

Lonafarnib powodował zwiększoną utratę zarodków w okresie przed i po zagnieżdżeniu oraz zmniejszenie liczby żywych płodów u samic szczurów w przypadku podawania dawki ≥ 30 mg/kg mc. na dobę. Przy tym poziomie dawkowania obserwowano również zmniejszenie masy ciała matki i niższą masę ciała płodów. Za wartość NOAEL w odniesieniu do toksyczności dla matek i miotów z pokolenia F1 uznano dawkę 10 mg/kg mc. na dobę, przy czym szacowany poziom narażenia był niższy od narażenia występującego u ludzi po podaniu dawki 150 mg/m² dwa razy na dobę.

Obserwowano toksyczny wpływ na narządy rozrodcze u samców szczurów i małp, w tym mniejszą masę jąder i najądrzy, aspermię, zmiany spermatogenezy oraz pozostałości spermatogoniów u samców szczurów po podaniu dawki ≥ 90 mg/kg mc. na dobę i mniejszą masę jąder u samców małp po podaniu najniższej badanej dawki wynoszącej 10 mg/kg mc. na dobę. Wartość NOAEL lub najniższa badana dawka związana z tymi działaniami odpowiada poziomowi narażenia mniejszemu niż narażenie występujące u ludzi po podaniu dawki 150 mg/m² dwa razy na dobę.

Wykazano potencjał teratogeny lonafarnibu po narażeniu znaczącym klinicznie u królików przy braku toksycznego wpływu na matkę, przy czym obserwowano zwiększoną częstość występowania wad rozwojowych i odchyłeń w procesie rozwoju szkieletu u płodów w przypadku podawania najniższej badanej dawki wynoszącej 10 mg/kg mc. na dobę, co odpowiada poziomowi narażenia mniejszemu niż narażenie występujące u ludzi po podaniu dawki 150 mg/m² dwa razy na dobę. Po podaniu dawki ≥ 40 mg/kg mc. na dobę obserwowano toksyczny wpływ na matkę, a toksyczny wpływ zarówno na matkę, jak i na zarodek oraz płód, w tym poronienie, zmianę zabarwienia moczu, zmniejszenie masy ciała, zwiększoną utratę zarodków po zagnieżdżeniu i zmniejszenie masy ciała płodów, obserwowano w przypadku podawania dawki 120 mg/kg mc. na dobę, co odpowiada narażeniu większemu od narażenia występującego u ludzi (odpowiednio około 2- i 25-krotność narażenia u ludzi po podaniu dawki 150 mg/m² dwa razy na dobę). W badaniu wpływu na rozwój w okresie przed- i pourodzeniowym u szczurów lonafarnib nie powodował działań niepożądanych u pokoleń potomnych F1 i F2. Po podaniu doustnym samicom szczurów w okresie laktacji lonafarnib przenika do mleka, przy czym średni stosunek jego stężenia w mleku do stężenia w osoczu wynosi 1,5 po 12 godzinach.

Na podstawie wyników badań *in vitro*, w tym badań mutacji powrotnych w komórkach bakteryjnych oraz badania aberracji chromosomowych z wykorzystaniem ludzkich limfocytów z krwi obwodowej uznano, że lonafarnib nie stanowi zagrożenia w odniesieniu do genotoksyczności. W teście mikrojądrowym *in vivo* w mysich komórkach kostnych lonafarnib nie działał genotoksycznie w przypadku podawania dawek dochodzących do 50 i 60 mg/kg mc. na dobę (wstrzyknięcie dootrzewnowe) odpowiednio u samców i samic myszy. Dawki te są jednak niższe od dawki znaczącej klinicznie.

Nie badano rakotwórczego potencjału lonafarnibu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Powidon
Poloksamer
Kroskarmeloza sodowa
Bezwodny koloidalny dwutlenek krzemu
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Żelatyna (E 171)
Tytanu dwutlenek
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172) (tylko kapsułki 75 mg)
Lecytyna słonecznikowa (E 322)

Czarny tusz do nadruku

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Glikol propylenowy
Roztwór amoniaku
Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Należy starannie zamykać butelkę w celu ochrony przed wilgocią. Brak specjalnych wymagań dotyczących temperatury przechowywania tego produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE zawierająca środek osuszający w pojemniku i kapsułki, z uszczelnieniem indukcyjnym i polipropylenową nakrętką. Wielkość opakowania: 30 kapsułek twardych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Pacjenci niezdolni do połykania kapsułek w całości

Jeżeli kapsułek nie można połknąć w całości, można je otworzyć i ich zawartość wymieszać z sokiem pomarańczowym.

Krok 1: Za pomocą czystego kubeczka na leki odmierzyć 5 ml lub 10 ml soku pomarańczowego. Można użyć 5 ml lub 10 ml soku pomarańczowego.

Krok 2: Wlać sok pomarańczowy odmierzony w **kroku 1** do czystego kubeczka.

Krok 3: Przytrzymać kapsułkę nad kubeczkiem zawierającym sok pomarańczowy. Chwycić kapsułkę z obu stron kciukiem i palcem wskazującym. Delikatnie przekręcić i rozdzielić kapsułkę.

Krok 4: Zawartość kapsułki wysypać bezpośrednio do kubeczka z sokiem pomarańczowym.

Krok 5: Czystą łyżeczką dokładnie wymieszać zawartość kapsułki z sokiem pomarańczowym. Jeśli ma być przyjęta tylko 1 kapsułka, należy od razu przejść do **kroku 7**. Jeśli mają być przyjęte 2 kapsułki, należy przejść do **kroku 6**.

Krok 6: Jeśli przyjęte będą 2 kapsułki, należy powtórzyć kroki od 1 do 5 z drugą kapsułką. Po skończeniu procedury należy przejść do **kroków 7, 8 i 9**.

Krok 7: Całą mieszaninę należy spożyć w czasie posiłku w ciągu około 10 minut od sporządzenia. Każdą dawkę należy wymieszać i spożyć w ciągu 10 minut. Mieszaninę zawsze należy sporządzać bezpośrednio przed spożyciem.

Krok 8: Wypłukać kubeczek na leki użyty do odmierzania soku pomarańczowego i wlać do niego po 5 ml wody na każdą kapsułkę zmieszaną z sokiem pomarańczowym.

Krok 9: Wlać wodę odmierzoną w **kroku 8** do kubeczka użytego do zmieszania leku Zokinvy z sokiem pomarańczowym. Wypłukać kubeczek, delikatnie obracając go z wodą w środku. Wypić wodę.

Pacjenci wymagający zmniejszenia dawki dobowej produktu leczniczego Zokinvy

Krok 1: Do czystego kubeczka na leki wlać 10 ml soku pomarańczowego.

Krok 2: Wlać sok pomarańczowy odmierzony w **kroku 1** do czystego kubeczka do mieszania.

Krok 3: W zależności od wskazówek przekazanych przez lekarza należy przytrzymać kapsułkę 75 mg lub 50 mg leku Zokinvy nad kubeczkiem zawierającym sok pomarańczowy. Chwycić kapsułkę z obu stron kciukiem i palcem wskazującym. Delikatnie przekręcić i rozdzielić kapsułkę.

Krok 4: Zawartość kapsułki wysypać bezpośrednio do kubeczka z sokiem pomarańczowym.

Krok 5: Czystą łyżeczką dokładnie wymieszać zawartość kapsułki z sokiem pomarańczowym.

Krok 6: Przebrać 5 ml mieszaniny soku pomarańczowego i leku z kubeczka do mieszania do czystego kubeczka na leki.

Krok 7: Spożyć 5 ml mieszaniny w czasie posiłku w ciągu około 10 minut od jej sporządzenia. Każdą dawkę należy wymieszać i spożyć w ciągu 10 minut. Mieszaninę zawsze należy sporządzać bezpośrednio przed spożyciem.

Krok 8: Do kubeczka na leki, z którego wypito mieszaninę, wlać 5 ml wody.

Krok 9: Wypłukać kubeczek na leki, delikatnie obracając go z wodą w środku. Wypić wodę.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1660/001

EU/1/22/1660/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 lipca 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): w celu dokładniejszego scharakteryzowania bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Zokinvy oraz związanej ze stanem zdrowia jakości życia u pacjentów z zespołem progerii Hutchinsona-Gilforda i laminopatiami progeroidowymi z wadliwą obróbką pre-lamin, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki prospektywnego obserwacyjnego badania kohortowego opartego na rejestrze pacjentów.	Wraz z coroczną ponowną oceną dostarczane będą roczne raporty z badania.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE (ZOKINVY 50 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zokinvy 50 mg, kapsułki twarde
lonafarnib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 50 mg lonafarnibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 kapsułek twardej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie należy połykać środka osuszającego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Należy starannie zamykać butelkę w celu ochrony przed wilgocią. Brak specjalnych wymagań dotyczących temperatury przechowywania tego produktu leczniczego.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1660/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zokinvy 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI (ZOKINVY 50 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zokinvy 50 mg, kapsułki twarde
lonafarnib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 50 mg lonafarnibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie należy połykać środka osuszającego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Należy starannie zamykać butelkę w celu ochrony przed wilgocią. Brak specjalnych wymagań dotyczących temperatury przechowywania tego produktu leczniczego.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

12. 1NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1660/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE (ZOKINVY 75 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zokinvy 75 mg, kapsułki twarde
lonafarnib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 75 mg lonafarnibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie należy połykać środka osuszającego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Należy starannie zamykać butelkę w celu ochrony przed wilgocią. Brak specjalnych wymagań dotyczących temperatury przechowywania tego produktu leczniczego.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1660/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zokinvy 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI (75 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zokinvy 75 mg, kapsułki twarde
lonafarnib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 75 mg lonafarnibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 kapsułek twardej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie należy połykać środka osuszającego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Należy starannie zamykać butelkę w celu ochrony przed wilgocią. Brak specjalnych wymagań dotyczących temperatury przechowywania tego produktu leczniczego.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1660/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Zokinvy 50 mg, kapsułki twarde

Zokinvy 75 mg, kapsułki twarde

lonafarnib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Czym jest lek Zokinvy i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zokinvy
3. Jak przyjmować lek Zokinvy
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zokinvy
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Czym jest lek Zokinvy i w jakim celu się go stosuje

Czym jest lek Zokinvy

Substancją czynną zawartą w leku Zokinvy jest lonafarnib.

W jakim celu stosuje się lek Zokinvy

Ten lek jest stosowany w leczeniu pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych z następującymi rzadkimi zaburzeniami:

- zespół progerii Hutchinsona-Gilforda
- laminopatie progeroidowe z wadliwą obróbką pre-lamin

Choroby te są spowodowane zmianami w genach niezbędnych do wytwarzania pewnych białek. Prawidłowe wersje tych białek pomagają utrzymać silne i stabilne komórki. Zmienione geny powodują jednak gromadzenie się szkodliwych form tych białek zwanych progerynami lub białkami podobnymi do progeryny. Te szkodliwe białka prowadzą do uszkodzenia komórek, które przypomina skutki procesu starzenia.

Jak działa lek Zokinvy

Lek Zokinvy pomaga ograniczyć odkładanie się szkodliwej progeryny lub białek podobnych do progeryny.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zokinvy

Kiedy nie przyjmować leku Zokinvy

- jeśli pacjent ma uczulenie na lonafarnib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- z lekami znanymi jako silne inhibitory CYP3A (które mogą ograniczać rozkładanie leku Zokinvy w organizmie, prowadząc do większej liczby działań niepożądanych, patrz punkt „Lek Zokinvy a inne leki” poniżej);
- z lekiem o nazwie midazolam;
- z atorwastatyną, lowastatyną, symwastatyną;
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Zokinvy należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli:

- pacjent jest w wieku powyżej 10 lat. Wyniki leczenia mogą różnić się w zależności od wieku pacjenta w chwili rozpoczęcia przyjmowania leku Zokinvy;
- u pacjenta występują uporczywe wymioty lub biegunka i długotrwały brak apetytu lub spadek masy ciała (patrz punkt 4);
- pacjent zaczął przyjmować lek przeciwbiegunkowy loperamid. Ze względu na interakcje między lekiem Zokinvy a loperamidem ważne jest, aby lekarz przekazał pacjentowi wytyczne dotyczące dawkowania i nadzorował stosowanie tego leku;
- u pacjenta ma być wykonany zabieg chirurgiczny. Nie wolno stosować midazolamu, leku często podawanego w czasie zabiegu chirurgicznego, jednocześnie z lekiem Zokinvy. Lekarz może udzielić wskazówek dotyczących tej sytuacji;
- u pacjenta stwierdza się zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych w badaniach krwi. Podczas przyjmowania tego leku lekarz powinien kontrolować czynność wątroby u pacjenta;
- u pacjenta występują jakiegokolwiek objawy zaburzeń czynności nerek. Podczas przyjmowania tego leku lekarz powinien kontrolować czynność nerek u pacjenta;
- u pacjenta pojawiły się jakiegokolwiek nowe zmiany widzenia. Podczas przyjmowania tego leku lekarz powinien kontrolować wzrok i stan zdrowia oczu u pacjenta;
- pacjent przyjmuje lek, który jest umiarkowanie silnym lub silnym induktorem CYP3A. Należy unikać podawania tego typu leków (patrz punkt „Lek Zokinvy a inne leki” poniżej);
- pacjent przyjmuje lek, który jest umiarkowanie silnym inhibitorem CYP3A. Dodanie leku Zokinvy do istniejącego leczenia tego typu lekami wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt „Lek Zokinvy a inne leki” poniżej);
- u pacjenta obecny jest potwierdzony dysfunkcyjny polimorfizm CYP3A4;
- u pacjenta rozpoznano zespół progeroidowy spowodowany przez mutację w genie innym niż *LMNA* lub *ZMPSTE24* i nie stwierdza się gromadzenia szkodliwych białek zwanych progeryną lub białkami podobnymi do progeryny. Przewiduje się, że lek Zokinvy nie będzie skuteczny w leczeniu tego rodzaju zespołów progeroidowych. Do przykładowych zespołów progeroidowych, w których lek Zokinvy przypuszczalnie nie przyniesie korzyści, należą: zespół Wernera, zespół Blooma, zespół Rothmunda-Thomsona, zespół Cockayne'a, xeroderma pigmentosum (skóra pergaminowata i barwnikowa), trichotiodystrofia i zespół ataksja-teleangiektazja.

Dzieci

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 12 miesięcy, ponieważ nie przeprowadzono badań w tej grupie wiekowej.

Lek Zokinvy a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Niektóre leki mogą wchodzić w interakcje z lekiem Zokinvy, gdy są przyjmowane razem z nim. Leku Zokinvy **nie wolno przyjmować** w skojarzeniu z następującymi lekami:

- lekami, które są silnymi inhibitorami CYP3A (mogą one ograniczyć rozkładanie leku Zokinvy w organizmie, prowadząc do większej liczby działań niepożądanych; należy zapytać się farmaceuty lub lekarza, czy pacjent przyjmuje jakiegokolwiek inne leki tego rodzaju);
- midazolamem (stosowanym w leczeniu drgawek i przed zabiegami chirurgicznymi – jeśli u pacjenta planowany jest zabieg chirurgiczny, należy powiedzieć lekarzowi, że pacjent przyjmuje lek Zokinvy);
- atorwastatyną, lowastatyną lub symwastatyną (stosowanymi w celu obniżenia stężenia cholesterolu we krwi).

Należy **zachować ostrożność**, przyjmując lek Zokinvy w skojarzeniu z następującymi lekami:

- lekami, które są umiarkowanie silnymi inhibitorami CYP3A (dodanie leku Zokinvy do istniejącego leczenia tego typu lekami wymaga zachowania ostrożności; należy zapytać się farmaceuty lub lekarza, czy pacjent przyjmuje jakiegokolwiek inne leki tego rodzaju). Jeśli pacjent przyjmuje już tego rodzaju leki, lekarz może zmniejszyć dawkę początkową leku Zokinvy;
- lekami, które są silnymi, umiarkowanie silnymi lub słabymi induktorami CYP3A (mogą one nasilić rozkładanie leku Zokinvy w organizmie, zmniejszając jego skuteczność; należy zapytać się farmaceuty lub lekarza, czy pacjent przyjmuje jakiegokolwiek inne leki tego rodzaju);
- loperamidem (stosowanym w leczeniu biegunki). Dawka loperamidu nie powinna być większa niż 1 mg na dobę. Dzieci w wieku poniżej 2 lat nie powinny przyjmować loperamidu;
- metforminą (stosowaną w leczeniu cukrzycy typu 2);
- lekami będącymi substratami CYP2C19 (należy zapytać się farmaceuty lub lekarza, czy pacjent przyjmuje jakiegokolwiek inne leki tego rodzaju). Jeśli pacjent musi przyjmować substrat CYP2C19, może być konieczne dostosowanie dawki substratu CYP2C19 przez lekarza i dokładniejsze monitorowanie działań niepożądanych;
- ziołem dziurawca zwyczajnego lub produktami zawierającymi ziele dziurawca (lek ziołowy stosowany w leczeniu łagodnej depresji);
- lekami będącymi substratami glikoproteiny P (należy zapytać się farmaceuty lub lekarza, czy pacjent przyjmuje jakiegokolwiek inne leki tego rodzaju). Jeśli pacjent musi przyjmować substrat glikoproteiny P, może być konieczne dostosowanie dawki substratu glikoproteiny P przez lekarza i dokładniejsze kontrolowanie działań niepożądanych;
- lekami będącymi substratami OCT1 (należy zapytać się farmaceuty lub lekarza, czy pacjent przyjmuje jakiegokolwiek inne leki tego rodzaju);
- doustnymi środkami antykoncepcyjnymi.

Stosowanie leku Zokinvy z jedzeniem i pićciem

Nie należy przyjmować leku Zokinvy z pokarmami lub napojami, które zawierają grejpfruty, żurawiny, granaty lub pomarańcze sewilskie (gorzkie) (takimi jak marmolada pomarańczowa). Pokarmy lub napoje zawierające te owoce mogą nasilać działania niepożądane leku Zokinvy.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie badano leku Zokinvy u kobiet w ciąży.

Lek Zokinvy nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w czasie przyjmowania leku Zokinvy i co najmniej przez 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki. Mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w czasie przyjmowania leku Zokinvy i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki. W przypadku stosowania steroidowych środków antykoncepcyjnych o działaniu ogólnoustrojowym należy dodać barierową metodę antykoncepcji.

Nie wiadomo, czy lek Zokinvy przenika do mleka ludzkiego i czy może wpływać na dziecko karmione piersią. Jeśli pacjentka chce karmić piersią, powinna najpierw omówić z lekarzem korzyści i możliwe zagrożenia związane z karmieniem piersią lub z przerwaniem przyjmowania leku Zokinvy.

Jeszcze nie wiadomo, czy lek wpływa na płodność u mężczyzn i kobiet.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane narzędzi lub maszyn

Lek Zokinvy wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Po podaniu leku Zokinvy może pojawić się uczucie zmęczenia.

Lek Zokinvy zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Zokinvy

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Należy przyjmować 1 lub 2 kapsułki leku Zokinvy dwa razy na dobę, w odstępie około 12 godzin (rano i wieczorem) w czasie posiłku. Dawka leku Zokinvy ustalana jest na podstawie wzrostu i masy ciała pacjenta.
- Lekarz określi właściwą dawkę początkową leku Zokinvy dla pacjenta. Może to oznaczać konieczność przyjmowania kapsułek o różnej mocy, aby osiągnąć odpowiednią dawkę. Po 4 miesiącach stosowania leku Zokinvy lekarz może zwiększyć dawkę.
- Należy upewnić się, że pacjent wie, ile kapsułek potrzeba, aby przyjąć każdą dawkę, i jaka jest moc każdej kapsułki. Należy poprosić lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o zapisanie tych informacji (włącznie z kolorem kapsułki/kapsułek, które należy przyjąć w przypadku każdej dawki).
- Kapsułki należy przyjmować w czasie posiłku, popijając je odpowiednią ilością wody, aby ułatwić ich połknięcie. Przyjmowanie leku Zokinvy w czasie posiłku może pomóc ograniczyć działania niepożądane.

Jeśli pacjent nie może połknąć kapsułki leku Zokinvy w całości

- Jeśli pacjent nie może połknąć kapsułki leku Zokinvy w całości, należy zmieszać zawartość kapsułki z sokiem pomarańczowym według podanych niżej wskazówek.






Co jest potrzebne do sporządzenia mieszaniny leku Zokinvy z sokiem pomarańczowym

- Za każdym razem należy sporządzić świeżą mieszaninę, aby otrzymać dawkę leku Zokinvy.
- Należy odłożyć właściwą dla dawki liczbę kapsułek leku Zokinvy. Kapsułkę lub kapsułki należy umieścić na czystej, płaskiej powierzchni.
- Używać wyłącznie soku pomarańczowego. Nie należy używać innych napojów do sporządzenia mieszaniny leku Zokinvy.
- Czysty kubeczek na leki z podziałką wskazującą objętość 5 ml i 10 ml.
- Czysty kubeczek dla każdej kapsułki leku Zokinvy, z której ma być sporządzona mieszanina.
- Czysta łyżeczka do mieszania mieszaniny.

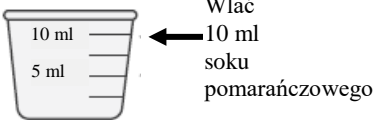
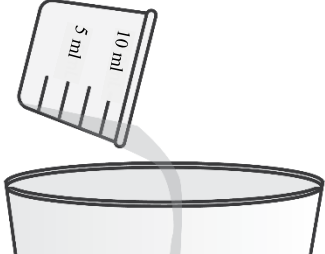





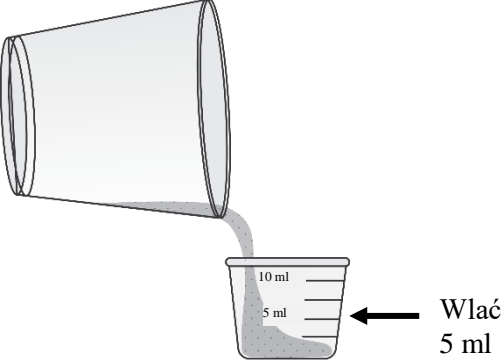

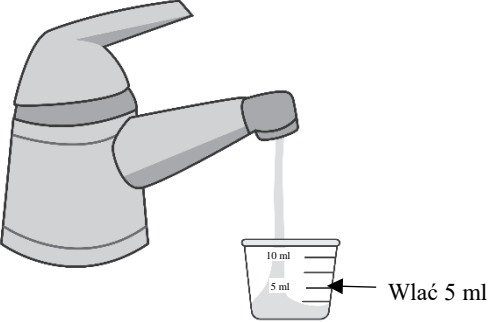
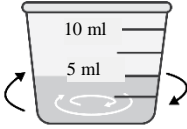
Jak sporządzić mieszaninę leku Zokinvy z sokiem pomarańczowym

<p>Krok 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Za pomocą czystego kubeczka na leki odmierzyć 5 ml lub 10 ml soku pomarańczowego. • Można użyć 5 ml lub 10 ml soku pomarańczowego. 	
<p>Krok 2:</p> <p>Wlać sok pomarańczowy odmierzony w kroku 1 do czystego kubeczka.</p>	
<p>Krok 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przytrzymać kapsułkę leku Zokinvy nad kubeczkiem zawierającym sok pomarańczowy. • Chwycić kapsułkę z obu stron kciukiem i palcem wskazującym. • Delikatnie przekręcić i rozdzielić kapsułkę. 	
<p>Krok 4:</p> <p>Całą zawartość kapsułki wysypać do kubeczka z sokiem pomarańczowym.</p>	

<p>Krok 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czystą łyżeczką dokładnie wymieszać zawartość kapsułki z sokiem pomarańczowym. • Jeśli ma być przyjęta tylko 1 kapsułka, należy od razu przejść do kroku 7. • Jeśli mają być przyjęte 2 kapsułki, należy przejść do kroku 6. 	
<p>Krok 6:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli przyjęte będą 2 kapsułki, należy powtórzyć kroki od 1 do 5 z drugą kapsułką. • Po sporządzeniu mieszaniny z zawartością drugiej kapsułki otrzymane 2 porcje można połączyć w jednym kubeczku lub pozostawić w 2 kubeczkach. • Po zakończeniu procedury należy przejść do kroków 7, 8 i 9. 	
<p>Krok 7:</p> <p>Spożyć całą mieszaninę leku Zokinvy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w czasie posiłku • w ciągu około 10 minut od przygotowania. <p>Każdą dawkę należy wymieszać i spożyć w ciągu 10 minut. Mieszaninę zawsze należy sporządzać bezpośrednio przed spożyciem.</p>	<p style="text-align: center;">PRZYJAĆ W CIĄGU 10 minut</p> 
<p>Krok 8:</p> <p>Wypłukać kubeczek na leki użyty do odmierzenia soku pomarańczowego i wlać do niego po 5 ml wody na każdą kapsułkę zmieszaną z sokiem pomarańczowym.</p>	
<p>Krok 9:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wlać wodę odmierzoną w kroku 8 do kubeczka użytego do zmieszania leku Zokinvy z sokiem pomarańczowym (a). • Wypłukać kubeczek, delikatnie obracając go z wodą w środku (b). Wypić wodę. 	<p>(a)</p>  <p>(b)</p> 

Jeśli u pacjenta konieczne jest zmniejszenie dawki dobowej leku Zokinvy

<p>Krok 1:</p> <p>Do czystego kubeczka na leki wlać 10 ml soku pomarańczowego.</p>	
<p>Krok 2:</p> <p>Wlać sok pomarańczowy odmierzony w kroku 1 do czystego kubeczka do mieszania.</p>	
<p>Krok 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W zależności od wskazówek przekazanych przez lekarza należy przytrzymać kapsułkę 75 mg lub 50 mg leku Zokinvy nad kubeczkiem zawierającym sok pomarańczowy. • Chwycić kapsułkę z obu stron kciukiem i palcem wskazującym. • Delikatnie przekręcić i rozdzielić kapsułkę. 	
<p>Krok 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całą zawartość kapsułki wysypać do kubeczka z sokiem pomarańczowym. 	
<p>Krok 5:</p> <p>Czystą łyżeczką dokładnie wymieszać zawartość kapsułki z sokiem pomarańczowym.</p>	

<p>Krok 6:</p> <p>Przelać 5 ml mieszaniny soku pomarańczowego i leku Zokinvy z kubeczka do mieszania do czystego kubeczka na leki.</p>	
<p>Krok 7:</p> <p>Spożyć 5 ml mieszaniny leku Zokinvy z sokiem pomarańczowym z kubeczka na leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w czasie posiłku • w ciągu około 10 minut od przygotowania <p>Każdą dawkę należy wymieszać i spożyć w ciągu 10 minut. Mieszaninę zawsze należy sporządzać bezpośrednio przed spożyciem.</p>	<p>PRZYJĄĆ W CIĄGU 10 minut</p> 
<p>Krok 8:</p> <p>Do kubeczka na leki, z którego wypito mieszaninę leku Zokinvy i soku pomarańczowego, wlać 5 ml wody.</p>	
<p>Krok 9:</p> <p>Wypłukać kubeczek na leki, delikatnie obracając go z wodą w środku. Wypić wodę.</p>	

Podczas przyjmowania leku Zokinvy należy pić dużo wody

Ważne jest, aby podczas przyjmowania leku Zokinvy pić dużo wody i innych płynów. Może to pomóc ograniczyć problemy związane z biegunką lub wymiotami.

Należy zapytać lekarza, jaką ilość wody lub innych płynów pacjent powinien wypijać każdego dnia.

Lekarz omówi z pacjentem, jakie płyny można pić, aby mieć pewność, że pacjent przyjmuje właściwą ilość płynów każdego dnia.

Nie należy jeść pokarmów ani pić soków zawierających grejpfruty, żurawiny, granaty lub pomarańcze sewilskie (znane jako pomarańcze kwaśne lub gorzkie).

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Zokinvy

W razie przyjęcia większej niż zalecana liczby kapsułek należy przerwać przyjmowanie leku i zgłosić się do lekarza.

Pominięcie przyjęcia leku Zokinvy

Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku, a do następnej zaplanowanej dawki pozostało co najmniej 8 godzin, należy przyjąć pominiętą dawkę jak najszybciej z jakimś posiłkiem. Jeśli do następnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż 8 godzin, należy pominąć nieprzyjętą dawkę i wznowić przyjmowanie leku Zokinvy w wyznaczonej porze kolejnej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Zokinvy

Nie należy przerywać przyjmowania leku Zokinvy bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli:

- u pacjenta występują uporczywe nudności, wymioty lub biegunka, które prowadzą do utraty apetytu, zmniejszenia masy ciała lub odwodnienia. Wymioty lub biegunka są bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów) i mogą prowadzić do niedoborów elektrolitów wymagających leczenia wspomagającego. Lekarz może kontrolować masę ciała, apetyt oraz ilość spożywanych przez pacjenta posiłków i napojów, co pomoże wykryć wszelkie spośród tych możliwych zaburzeń elektrolitowych.

Jeśli wystąpią którekolwiek z wymienionych wyżej ciężkich działań niepożądanych, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych wykazane w badaniach krwi, które świadczy o obciążeniu wątroby
- ból brzucha
- zmęczenie (męczliwość)
- zaparcia
- zakażenia zatok lub inne zakażenia górnych dróg oddechowych
- zmniejszenie stężenia hemoglobiny wykazane w badaniach krwi
- zmniejszenie stężenia wodorowęglanów wykazane w badaniach krwi

Często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 pacjentów)

- tkliwość i bóle ciała, w tym ból pleców i kończyn
- gorączka
- zmniejszenie stężenia sodu, potasu, albuminy, kreatyniny wykazane w badaniach krwi
- wzrost stężenia magnezu wykazany w badaniach krwi
- kaszel
- wzdęcia
- wysypka
- świąd (swędzenie skóry)
- niedokrwienie mózgu (udar mózgu)

- ból głowy
- katar
- niedrożność nosa (zatkany nos)
- krwawienie z nosa
- ból gardła
- depresja
- zmiany krostkowe w jamie ustnej (afty)
- bolesny obrzęk przypominający wrzód w pobliżu odbytu (ropień okołoodbytniczy)
- zapalenie płuc
- grypa
- zmniejszenie liczby komórek krwi (np. liczby krwinek białych) wykazane w badaniach krwi
- mrowienie w dłoniach i stopach
- zawroty głowy
- podrażnienie, zapalenie lub owrzodzenie jelita grubego (zapalenie okrężnicy)
- niestrawność (może obejmować wzdęcie, dyskomfort, uczucie przepełnienia lub gazy)
- zapalenie błony wyściełającej żołądek (zapalenie żołądka)
- krwawienie z jelita grubego, odbytnicy lub odbytu
- suchość skóry
- ciemniejsze zabarwienie skóry (hiperpigmentacja)
- ból w klatce piersiowej
- dreszcze
- złamanie zęba

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zokinvy

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Należy starannie zamykać butelkę w celu ochrony przed wilgocią. Brak specjalnych wymagań dotyczących temperatury przechowywania tego produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zokinvy

- Substancją czynną leku jest lonafarnib.
Zokinvy 50 mg, kapsułki twarde: każda kapsułka zawiera 50 mg lonafarnibu.
Zokinvy 75 mg, kapsułki twarde: każda kapsułka zawiera 75 mg lonafarnibu.
- Pozostałe składniki to:

Zawartość kapsułki: kroskarmeloza sodowa (patrz punkt 2 „Lek Zokinvy zawiera sól”), magnezu stearynian, poloksamer, powidon i bezwodny koloidalny dwutlenek krzemu

Otoczka kapsułki:

Zokinvy 50 mg, kapsułki twarde: żelatyna, tytanu dwutlenek, żelaza tlenek żółty i lecytyna słonecznikowa

Zokinvy 75 mg, kapsułki twarde: żelatyna, tytanu dwutlenek, żelaza tlenek żółty, żelaza tlenek czerwony i lecytyna słonecznikowa

Tusz do nadruku: szelak, żelaza tlenek czarny

Jak wygląda lek Zokinvy i co zawiera opakowanie

Zokinvy 50 mg kapsułki twarde to nieprzezroczyste żółte kapsułki twarde z nadrukiem „LNF” i „50” w kolorze czarnym.

Zokinvy 75 mg kapsułki twarde to nieprzezroczyste jasnopomarańczowe kapsułki twarde z nadrukiem „LNF” i „75” w kolorze czarnym.

Butelka zawiera 30 kapsułek twardych i środek osuszający. Środek osuszający znajduje się w pojemniku, który jest umieszczony w butelce zawierającej kapsułki.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

EigerBio Europe Ltd.

1 Castlewood Avenue

Rathmines, D06 H685, Irlandia

Wytwórca

ABF Pharmaceutical Services GmbH

Brunner Straße 63/18-19

A-1230 Wiedeń

Austria

Sciensus International B.V.

Bijsterhuizen 3142

6604 LV, Wijchen

Holandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MIESIĄC ROK

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach.

Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku.

Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.