

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zokinvy 50 mg cápsulas

Zokinvy 75 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Zokinvy 50 mg cápsulas

Cada cápsula contém 50 mg de lonafarnib.

Zokinvy 75 mg cápsulas

Cada cápsula contém 75 mg de lonafarnib.

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Zokinvy 50 mg cápsulas

Cápsula de tamanho 4 (5 mm x 14 mm), amarela opaca com «LNF» e «50» impressos a preto.

Zokinvy 75 mg cápsulas

Cápsula de tamanho 3 (6 mm x 16 mm), laranja-claro opaco com «LNF» e «75» impressos a preto.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zokinvy é indicado para o tratamento de doentes com idade igual ou superior a 12 meses com um diagnóstico geneticamente confirmado de síndrome de Hutchinson-Gilford ou progeria ou uma laminopatia progeroide deficiente em termos de processamento associada a uma mutação heterozigótica no gene *LMNA* com acumulação de proteínas progerinas ou a uma mutação homozigótica ou heterozigótica composta do gene *ZMPSTE24*.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento de doentes com síndromes progeroides confirmadas ou doentes com síndromes metabólicas genéticas raras.

Posologia

Dose inicial

Para todas as indicações, a dose inicial recomendada é de 115 mg/m² duas vezes por dia. A fórmula de Du Bois foi utilizada em ensaios clínicos e deve ser utilizada para calcular a área de superfície corporal para determinação da dose. Todas as doses diárias totais devem ser arredondadas para o incremento de 25 mg mais próximo e divididas em duas doses iguais ou quase iguais (ver Tabela 1). As doses devem ser tomadas com aproximadamente 12 horas de intervalo entre si (de manhã e à noite).

Quadro 1: Dose inicial e esquema de administração recomendados para doses baseadas na área de superfície corporal de 115 mg/m²

Área de superfície corporal (m ²)	Dose diária total arredondada para o incremento de 25 mg mais próximo	Dose da manhã Número de cápsulas		Dose da noite Número de cápsulas	
		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	

* Para doentes com uma área de superfície corporal entre 0,30 m² e 0,38 m², o conteúdo de uma cápsula de 75 mg tem de ser misturado com 10 ml de sumo de laranja. Metade da mistura (5 ml) equivale a uma dose de 37,5 mg de lonafarnib. Esta dose será preparada e consumida duas vezes por dia (ver secção 6.6).

Dose de manutenção

Após 4 meses de tratamento com a dose inicial de 115 mg/m² duas vezes por dia, a dose deve ser aumentada para a dose de manutenção de 150 mg/m² duas vezes por dia (de manhã e à noite). Todas as doses diárias totais devem ser arredondadas para o incremento de 25 mg mais próximo e divididas em duas doses iguais ou quase iguais (ver Tabela 2).

Tabela 2: Dose de manutenção e esquema de administração recomendados para doses com base na área de superfície corporal de 150 mg/m²

Área de superfície corporal (m ²)	Dose diária total arredondada para o incremento de 25 mg mais próximo	Dose da manhã		Dose da noite	
		Número de cápsulas		Número de cápsulas	
		lonafarnib 50 mg	lonafarnib 75 mg	lonafarnib 50 mg	lonafarnib 75 mg
0,30 – 0,37	100	1		1	
0,38 – 0,45	125		1	1	
0,46 – 0,54	150		1		1
0,55 – 0,62	175	2			1
0,63 – 0,7	200	2		2	
0,71 – 0,79	225	1	1	2	
0,8 – 0,87	250	1	1	1	1
0,88 – 0,95	275		2	1	1
0,96 – 1	300		2		2

Dose esquecida

Em caso de esquecimento de uma dose, esta deve ser tomada o mais rapidamente possível, até 8 horas antes da próxima dose programada com alimentos. Se faltarem menos de 8 horas para a dose seguinte programada, a dose em falta deve ser ignorada e o regime posológico retomado na dose seguinte programada.

Doentes que tomam a dose inicial de 115 mg/m² com uma área de superfície corporal entre 0,30 m² e 0,38 m²

Os doentes terão de receber uma dose diária de 75 mg (37,5 mg duas vezes por dia). O conteúdo de uma cápsula de lonafarnib de 75 mg deve ser misturado com 10 ml de sumo de laranja. Apenas metade da mistura de 10 ml será consumida (ver secção 6.6).

Ajuste da dose para doentes com vômitos e/ou diarreia persistentes que levam a desidratação ou perda de peso

Nos doentes que aumentaram a dose para 150 mg/m² duas vezes por dia e que estão a sofrer episódios repetidos de vômitos e/ou diarreia que resultam em desidratação ou perda de peso (ver secção 4.4), a dose poderá ser reduzida para a dose inicial de 115 mg/m² duas vezes por dia. Todas as doses diárias devem ser arredondadas para o incremento de 25 mg mais próximo e divididas em duas doses iguais ou quase iguais (ver Tabela 1).

Prevenção ou tratamento de vômitos e/ou diarreia que levam a desidratação ou perda de peso

Pode considerar-se a prevenção ou o tratamento de vômitos e/ou diarreia com um medicamento antiemético e/ou antidiarreico (ver secção 4.4).

Ajuste da dose para doentes que já estão a tomar um inibidor moderado do CYP3A (ver secção 4.5)

Ao adicionar lonafarnib a um regime de tratamento existente contendo um inibidor moderado do CYP3A4, poderá ser razoável utilizar uma dose inicial mais baixa de lonafarnib. Se o inibidor moderado do CYP3A4 que está a ser tomado concomitantemente for descontinuado, a dose de lonafarnib poderá ser aumentada (dose com base na área de superfície corporal).

Ajuste da dose para doentes a tomar concomitantemente um inibidor fraco do CYP3A e que apresentem uma toxicidade persistente (ver secção 4.5)

A dose diária de lonafarnib do doente deve ser reduzida em 50% e a dose diária reduzida deve ser dividida em duas doses iguais. Cada dose deve ser arredondada para o incremento de 25 mg mais próximo. O regime posológico será de 25 mg duas vezes por dia, 50 mg duas vezes por dia ou 75 mg

duas vezes por dia. Os doentes que tenham uma dose diária reduzida de 50 mg (25 mg duas vezes por dia) devem misturar o conteúdo de uma cápsula de 50 mg de lonafarnib com 10 ml de sumo de laranja para alcançar a dose correta. Apenas metade (5 ml) da mistura de 10-ml será consumida (ver secção 6.6). Recomenda-se a monitorização do QTc enquanto o doente estiver a tomar concomitantemente um inibidor fraco do CYP3A e a ser tratado com 50% da dose indicada de lonafarnib devido à presença de uma toxicidade persistente. O doente deve retomar a dose de lonafarnib indicada para a sua área de superfície corporal 14 dias após a toxicidade ter sido completamente resolvida ou a descontinuação do inibidor fraco do CYP3A.

Ajuste da dose para doentes com polimorfismos disfuncionais conhecidos do CYP3A4

A dose diária de lonafarnib do doente deve ser reduzida em 50% e a dose diária reduzida deve ser dividida em duas doses iguais. Cada dose deve ser arredondada para o incremento de 25 mg mais próximo. O regime posológico será de 25 mg duas vezes por dia, 50 mg duas vezes por dia ou 75 mg duas vezes por dia. Os doentes que tenham uma dose diária reduzida de 50 mg (25 mg duas vezes por dia) devem misturar o conteúdo de uma cápsula de 50 mg de lonafarnib com 10 ml de sumo de laranja para alcançar a dose correta. Apenas metade (5 ml) da mistura de 10-ml será consumida (ver secção 6.6). É recomendada a monitorização do QTc.

Ajuste da dose para doentes que necessitem de midazolam por via parentérica para uma intervenção cirúrgica

A utilização concomitante de midazolam é contraindicada (ver secções 4.3 e 4.5). Os doentes que necessitem de midazolam por via parentérica para uma intervenção cirúrgica devem descontinuar a toma do lonafarnib durante 14 dias antes e 2 dias após a administração de midazolam.

Interações específicas com alimentos e bebidas

O lonafarnib não deve ser tomado com alimentos nem com sumos que contenham toranjas, airelas, romãs ou laranjas-amargas (*p. ex.*, doce de laranja-amarga), também designadas por bigarades (ver secção 4.5). A toma de lonafarnib com alimentos ou bebidas que contenham estes frutos ou sumos de fruta pode aumentar as reações adversas associadas ao lonafarnib.

Populações especiais

Doentes com compromisso hepático

Não são necessários ajustes da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (Classe A ou B de Child-Pugh, respetivamente). O lonafarnib é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Doentes com compromisso renal

O lonafarnib não foi estudado em doentes com compromisso renal. Uma vez que o lonafarnib e o metabolito HM21 são excretados apenas de forma limitada através da urina, não são necessários ajustes da dose em doentes com compromisso renal (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A posologia é a mesma em adultos e crianças com 12 ou mais meses de idade.

A segurança e eficácia do lonafarnib em crianças com menos de 12 meses de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis (ver secção 5.1).

Modo de administração

Lonafarnib destina-se a utilização por via oral. A cápsula deve ser engolida inteira. A cápsula não deve ser mastigada. Cada dose deve ser tomada com alimentos.

Para os doentes que não conseguem engolir a cápsula inteira, são fornecidas instruções sobre a mistura do conteúdo da cápsula com sumo de laranja na secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer outro membro da classe da farnesiltransferase, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Utilização concomitante com inibidores fortes do CYP3A (ver secção 4.5).

Utilização concomitante de medicamentos que são predominantemente metabolizados pelo CYP3A4, tais como midazolam, atorvastatina, lovastatina e sinvastatina (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5).

Doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) (ver secção 5.2).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Idade no início do tratamento

O tratamento com lonafarnib deve ser iniciado assim que tenha sido feito um diagnóstico. Os dados clínicos indicam que o benefício esperado em termos de sobrevida do tratamento com lonafarnib em doentes com síndrome de Hutchinson-Gilford ou progeria (HGPS) que iniciaram o tratamento aos 10 anos de idade ou mais é inferior ao dos que iniciaram o tratamento com uma idade menor (ver secção 5.1).

O início do tratamento com lonafarnib em doentes mais velhos deve ser ponderado face aos efeitos indesejáveis (*i.e.*, vômitos, náuseas e diarreia) nos primeiros meses de tratamento.

Reações adversas gastrointestinais e desidratação

Foram notificadas anomalias eletrolíticas (hipermagnesemia, hipocaliemia, hiponatremia) (ver secção 4.8). A gravidade das reações adversas gastrointestinais, especialmente durante os primeiros 4 meses de tratamento, deve ser atentamente monitorizada. Quando ocorrem reações adversas gastrointestinais, a monitorização do peso, do consumo calórico e do volume de líquidos ingerido pelo doente deve ser efetuada regularmente. Em alguns casos, a diarreia persistente pode causar hipovolemia, que deve ser tratada por perfusão ou por via oral.

Os doentes com diarreia e tratados com loperamida antidiarreica devem ser monitorizados quanto a reações adversas associadas ao aumento da exposição à loperamida (ver secção 4.5).

Doentes que necessitam de midazolam por via parentérica para uma intervenção cirúrgica

A administração concomitante de lonafarnib e midazolam é contraindicada (ver secções 4.3 e 4.5) devido a um risco aumentado de sedação extrema e depressão respiratória. Para os doentes que necessitem de midazolam como componente da anestesia para uma intervenção cirúrgica, o tratamento com lonafarnib deve ser descontinuado durante 14 dias antes e 2 dias após a administração de midazolam por via parentérica.

Função hepática alterada

Foram notificadas enzimas hepáticas aumentadas, como aspartato aminotransferase ou alanina aminotransferase (ver secção 4.8). Os sinais e sintomas de função hepática reduzida devem ser avaliados de forma consistente. A função hepática deve ser medida anualmente ou assim que surjam quaisquer sinais ou sintomas novos ou de agravamento da disfunção hepática.

Nefrotoxicidade

O lonafarnib causou nefrotoxicidade em ratos com alterações na química clínica e na urina, com exposições plasmáticas aproximadamente iguais à dose humana (ver secção 5.3). Os sinais e sintomas de função renal reduzida devem ser avaliados de forma consistente. A função renal deve ser medida

anualmente ou assim que surjam quaisquer sinais ou sintomas novos ou de agravamento de disfunção renal.

Toxicidade da retina

O lonafarnib causou um declínio da visão de baixa luz dependente da haste em macacos com exposições plasmáticas semelhantes à dose humana (ver secção 5.3). Deve ser realizada uma avaliação oftalmológica anualmente e assim que surjam quaisquer novas perturbações visuais durante a terapêutica.

Utilização concomitante de indutores moderados e fortes do CYP3A

A utilização concomitante de indutores moderados e fortes do CYP3A pode reduzir a eficácia do lonafarnib e estes devem ser evitados (ver secção 4.5).

Utilização concomitante de inibidores do CYP3A

Deve evitar-se a utilização concomitante de lonafarnib e de inibidores fortes do CYP3A é contraindicada (ver secções 4.3 e 4.5).

Utilização concomitante de indutores fracos do CYP3A

A utilização concomitante de indutores fracos do CYP3A pode reduzir a eficácia do lonafarnib e deve ser evitada. Se a sua utilização for inevitável, não é necessário um ajuste da dose de lonafarnib (ver secção 4.5).

Indivíduos com polimorfismos disfuncionais conhecidos do CYP3A4

Os indivíduos com um polimorfismo disfuncional conhecido do CYP3A4 devem iniciar a terapêutica a 50% da dose indicada. É necessária uma monitorização do QTc (ver secções 4.2 e 4.5).

Outras síndromes progeroides

Não se prevê que o lonafarnib seja eficaz no tratamento de síndromes progeroides causadas por mutações em genes que não o *LMNA* ou o *ZMPSTE24* e laminopatias não associadas à acumulação de proteínas do tipo progerina. Não se prevê que o lonafarnib seja eficaz no tratamento das seguintes síndromes progeroides: Síndrome de Werner, síndrome de Bloom, síndrome de Rothmund-Thomson, síndrome de Cockayne, xeroderma pigmentoso, tricotiodistrofia e ataxia-telangiectasia.

Excipientes com efeito conhecido

O Zokinvy contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O lonafarnib é metabolizado pelos CYP3A4 e CYP3A5 e também se sabe que é um inibidor moderado do CYP3A4. Por conseguinte, autoinibe o seu metabolismo. Ocorre um aumento de cerca de 4 vezes da C_{max} após doses múltiplas de lonafarnib (75 mg duas vezes por dia durante 6 dias) em relação a uma dose única de lonafarnib (75 mg). Com base nos valores da C_{max} e da AUC, foi evidente uma acumulação da substância ativa no estado estacionário. O mesmo é verdade para o metabolito principal do lonafarnib, mas com uma magnitude reduzida.

Lonafarnib como vítima

Inibidores fortes do CYP3A

Nas situações em que o lonafarnib foi coadministrado com cetoconazol, um inibidor forte do CYP3A, em indivíduos adultos saudáveis, o cetoconazol (200 mg para 5 doses) aumentou a C_{\max} do lonafarnib (dose única de 50 mg) em 3,7 vezes e a AUC em 5,3 vezes. Isto pode levar a um aumento do risco de reações adversas. Por conseguinte, a utilização concomitante de lonafarnib e inibidores fortes do CYP3A é contraindicada (ver secção 4.3).

Inibidores moderados do CYP3A

Quando o fluconazol (200 mg uma vez por dia durante 4 dias), um inibidor moderado do CYP3A, é adicionado a um regime de doses múltiplas de lonafarnib (75 mg duas vezes por dia durante 6 dias e, em seguida, coadministrado com fluconazol durante 4 dias), as diferenças nas exposições ao fluconazol não são consideradas clinicamente relevantes (sem alteração na C_{\max} e um decréscimo de 1,2 vezes na AUC). Não é observada qualquer outra inibição, para além do efeito autoinibitório após doses múltiplas de lonafarnib quando se adiciona o inibidor moderado do CYP3A, fluconazol, ao regime. Contudo, a adição de lonafarnib a um regime existente contendo um inibidor moderado do CYP3A exige cautela, e poderá ser razoável utilizar uma dose inicial mais baixa (ver secções 4.2 e 4.4).

Inibidores fracos do CYP3A

Não foram realizados estudos de interação com um inibidor fraco do CYP3A. Não se considera necessário um ajuste da dose; no entanto, se a utilização concomitante de um inibidor fraco do CYP3A induzir uma toxicidade persistente, a dose de lonafarnib deve ser reduzida em 50% e é recomendada uma monitorização do QTc (ver secções 4.2 e 6.6).

Indutores fortes do CYP3A

A coadministração de uma dose oral única de 50 mg de lonafarnib (combinada com uma dose oral única de 100 mg de ritonavir) após 600 mg de rifampicina uma vez por dia durante 8 dias causou uma redução de 12,5 vezes da C_{\max} de lonafarnib e de 50 vezes da AUC, em comparação com a rifampicina em monoterapia em indivíduos adultos saudáveis. Não existem dados da eficácia disponíveis que demonstrem que o lonafarnib permanece eficaz quando administrado concomitantemente com um indutor forte do CYP3A. Por conseguinte, deve evitar-se a utilização concomitante de lonafarnib e de um indutor forte do CYP3A e procurar-se alternativas terapêuticas (ver secção 4.4).

Indutores moderados do CYP3A

Não foram realizados estudos de interação com um indutor moderado do CYP3A. Não existem dados da eficácia disponíveis que demonstrem que o lonafarnib permanece eficaz quando administrado concomitantemente com um indutor moderado do CYP3A. Por conseguinte, a utilização concomitante de lonafarnib e de um indutor moderado do CYP3A deve ser evitada e devem ser procuradas alternativas terapêuticas (ver secção 4.4).

Indutores fracos do CYP3A

Não foram realizados estudos de interação com um indutor fraco do CYP3A. Não existem dados da eficácia disponíveis que demonstrem que o lonafarnib permanece eficaz quando administrado concomitantemente com um indutor fraco do CYP3A. Por conseguinte, deve evitar-se a utilização concomitante de lonafarnib e um indutor fraco do CYP3A e procurar-se alternativas terapêuticas (ver secções 4.2 e 4.4). Se a coadministração com um indutor fraco do CYP3A for inevitável, manter a dose atual de lonafarnib. Se a dose do doente ainda não tiver sido aumentada para a dose de manutenção de 150 mg/m² duas vezes por dia, o momento do aumento programado da dose deve ser mantido.

Alimentos e sumos selecionados que afetam o metabolismo do lonafarnib

As toranjas, as airelas, as romãs e as laranjas-amargas (*p. ex.*, doce de laranja-amarga), também conhecidas como bigarades, inibem o sistema do CYP3A. Deve evitar-se a ingestão de alimentos ou sumos que contenham estes frutos enquanto se toma lonafarnib (ver secção 4.2).

Lonafarnib como o autor do crime

Substratos do CYP3A4

O lonafarnib é um inibidor do CYP3A4. Quando o lonafarnib é coadministrado com o midazolam, um substrato do CYP3A4, em indivíduos adultos saudáveis, doses múltiplas de lonafarnib (100 mg duas vezes por dia durante 5 dias consecutivos) aumentaram a $C_{\text{máx}}$ (dose oral única de 3 mg) do midazolam em 2,8 vezes e a AUC em 7,4 vezes. Esta interação aumenta, assim, o risco de sedação extrema e de depressão respiratória. Por conseguinte, a utilização concomitante de lonafarnib e de midazolam é contraindicada (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

Não foram realizados estudos de interação com inibidores da HMG-CoA redutase. Os inibidores da HMG-CoA redutase atorvastatina, lovastatina e sinvastatina dependem todos do CYP3A para o metabolismo. O lonafarnib é um potente inibidor baseado no mecanismo do CYP3A *in vivo* e, quando administrado concomitantemente com atorvastatina, lovastatina ou sinvastatina, espera-se que aumente as concentrações plasmáticas destas estatinas. Isto provoca um aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise. Por conseguinte, a utilização concomitante de lonafarnib e atorvastatina, lovastatina e sinvastatina é contraindicada (ver secção 4.3).

Loperamida

Quando o lonafarnib foi coadministrado com loperamida em indivíduos adultos saudáveis, o lonafarnib de dose múltipla (100 mg duas vezes por dia durante 5 dias consecutivos) aumentou a $C_{\text{máx}}$ de loperamida (dose oral única de 2 mg) em 3,1 vezes e a AUC em 4,0 vezes. A dose de loperamida não deve exceder 1 mg por dia (ver secção 4.4). Caso se pretenda administrar mais de 1 mg de loperamida por dia, a dose deve ser aumentada lentamente, com precaução, conforme necessário para tratar a diarreia.

Substratos do CYP2C19

Nas situações em que o lonafarnib foi coadministrado com o substrato do CYP2C19 omeprazol em indivíduos adultos saudáveis, o lonafarnib de dose múltipla (75 mg duas vezes por dia durante 5 dias consecutivos) aumentou a $C_{\text{máx}}$ do omeprazol (dose oral única de 40 mg) em 28% e a AUC em 60%. Os doentes que tomam medicamentos que são substratos do CYP2C19 devem ser monitorizados durante este período quanto a potenciais reações adversas, devendo ser feitos ajustes de dose, conforme necessário.

MATE1 e MATE2-K

Com base em dados *in vitro*, o lonafarnib é um inibidor de MATE1/MATE2-K em concentrações sistémicas máximas clinicamente relevantes e pode precipitar uma interação clinicamente relevante. Atualmente, o único substrato clinicamente relevante identificado de MATE1/MATE2-K é a metformina. A utilização concomitante de metformina e lonafarnib deve ser evitada. Se for necessária metformina, os médicos devem monitorizar atentamente o doente quanto às interações com lonafarnib.

Substratos da glicoproteína-P

Nas situações em que o lonafarnib foi coadministrado com o substrato da glicoproteína-P fexofenadina em indivíduos adultos saudáveis, o lonafarnib de dose múltipla (100 mg duas vezes por dia, durante 5 dias consecutivos) aumentou a $C_{\text{máx}}$ de fexofenadina (dose oral única de 180 mg) em 21% e a AUC em 24%. Nas situações em que o lonafarnib é coadministrado com substratos da glicoproteína-P (*p. ex.*, digoxina, dabigatran) nos quais as alterações mínimas da concentração podem levar a

toxicidades graves ou potencialmente fatais, monitorizar as reações adversas e reduzir a dose do substrato da glicoproteína-P, de acordo com a rotulagem do medicamento aprovada.

Substratos do OCT1

Os estudos *in vitro* indicam que o lonafarnib é um inibidor do OCT1 em concentrações sistémicas clinicamente relevantes. No entanto, a relevância clínica é atualmente desconhecida.

Contraceptivos orais

Não existem estudos que tenham avaliado a interação entre o lonafarnib concomitante e um contraceptivo oral. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com Zokinvy e durante, pelo menos, 1 semana após a dose final (ver secção 4.6).

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com Zokinvy e durante, pelo menos, 1 semana após a dose final. Os homens com parceiras com potencial para engravidar têm de utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com Zokinvy e durante, pelo menos, 3 meses após a dose final.

Os efeitos de Zokinvy sobre os esteroides contraceptivos não foram estudados. Se forem utilizados esteroides sistémicos para a contraceção, deve ser adicionado um método de barreira.

Gravidez

Os dados sobre a utilização de lonafarnib em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Lonafarnib não é recomendado durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se o lonafarnib é excretado no leite humano. Estudos em animais mostraram a excreção de lonafarnib no leite (para mais informações, ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem de ser tomada uma decisão relativamente à descontinuação da amamentação ou à descontinuação da terapêutica com lonafarnib que tenha em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos do lonafarnib na fertilidade humana. Em estudos em animais, o lonafarnib provocou alterações nos tratos reprodutivos masculinos e femininos e nas reabsorções (ver secção 5.3). Atualmente, desconhece-se o efeito potencial do lonafarnib na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Lonafarnib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Pode ocorrer fadiga após a administração de lonafarnib (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas que ocorrem mais frequentemente são: vômitos (86%), diarreia (78%), aumento da aspartato aminotransferase (64%), aumento da alanina aminotransferase (50%), diminuição do apetite (41%), náuseas (38%), dor abdominal (35%), fadiga (29%), diminuição do peso (27%), obstipação (18%) e infecção do trato respiratório superior (11%). A maioria das reações adversas ocorreu nas primeiras 4 semanas após o início do tratamento e, em geral, diminuiu de forma constante com o aumento da duração do tratamento.

As reações adversas mais graves são aumento da alanina aminotransferase (3,6%), aumento da aspartato aminotransferase (3,6%), isquemia cerebral (3,2%), pirexia (1,6%) e desidratação (1,6%).

Tabela de reações adversas

As reações adversas que ocorrem nos ensaios clínicos são apresentadas na Tabela 3 por Classe de Sistema de Órgãos e Termo Preferencial. As frequências são definidas do seguinte modo: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas, dentro de cada grupo de frequência, por ordem decrescente de frequência em cada Classe de Sistema de Órgãos.

Tabela 3: Reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes
Infeções e infestações	Infeção do trato respiratório superior	Infeção Rinite Gastroenterite Gripe Pústula oral Abscesso perirretal Pneumonia Sinusite
Doenças do sangue e do sistema linfático	Diminuição da hemoglobina	Diminuição da contagem de glóbulos brancos
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite Diminuição de peso	Desidratação Hipermagnesemia Hipocaliemia Hipoalbuminemia Hiponatremia
Perturbações do foro psiquiátrico		Humor depressivo
Doenças do sistema nervoso		Isquemia cerebral Cefaleia Tonturas Parestesia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse Epistaxe Dor laríngea/orofaríngea Congestão nasal
Doenças gastrointestinais	Vómitos Diarreia Náuseas Dor abdominal ^a Obstipação	Flatulência Colite Dispepsia Gastrite Hemorragia gastrointestinal inferior
Afeções hepatobiliares	Aumento da aspartato aminotransferase Aumento da alanina aminotransferase Diminuição do bicarbonato no sangue	Diminuição da creatinina no sangue
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea Prurido Pele seca Hiperpigmentação da pele
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dor musculoesquelética Dor nas costas Dor nas extremidades
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Febre Dor no peito Arrepios
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Fratura dentária

^a A dor abdominal inclui dor abdominal e dor abdominal superior

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas gastrointestinais

As reações adversas gastrointestinais (vômitos [85,7%], diarreia [77,8%], náuseas [38,1%]) foram as reações adversas notificadas mais frequentemente. Dos doentes com vômitos relacionados com o tratamento, 29 (53,7%) doentes apresentaram vômitos de Grau 1 (definidos como sem necessidade de intervenção) e 25 (46,3%) apresentaram vômitos de Grau 2 (definidos como hidratação intravenosa ambulatorial; intervenção médica necessária). Destes doentes com náuseas relacionadas com o tratamento, 23 (95,8%) apresentaram náuseas de Grau 1 (definidas como perda de apetite sem alteração dos hábitos alimentares) e 1 (4,2%) doente apresentou náuseas de Grau 2 (definidas como diminuição da ingestão oral sem perda de peso significativa, desidratação ou desnutrição). Durante os primeiros 4 meses de tratamento no ProLon1, 19 (67,9%) doentes apresentaram vômitos e 10 (35,7%) doentes apresentaram náuseas. No final da terapêutica, 4 (14,3%) doentes necessitaram de antieméticos ou de antináuseas (ver secção 4.4). Um total de 4 doentes interrompeu o tratamento, principalmente devido a náuseas ou vômitos.

A maioria dos doentes com diarreia relacionada com o tratamento (aproximadamente 94%) apresentou diarreia ligeira ou moderada; 38 (77,6%) doentes notificaram Grau 1 (definido como um aumento de menos de 4 fezes por dia em relação aos valores iniciais) e 8 (16,3%) doentes notificaram diarreia relacionada com o tratamento de Grau 2 (definida como um aumento de 4 a 6 fezes por dia em relação aos valores iniciais; limitação das atividades instrumentais da vida diária). Três (6,1%) doentes notificaram diarreia de Grau 3 (definida como um aumento de 7 ou mais fezes por dia em relação à linha de base; indicação de hospitalização; aumento grave do débito de ostomia em comparação com a linha de base; limitação das atividades de autocuidado da vida diária). Durante os primeiros 4 meses de tratamento no ProLon1, 23 (82,1%) doentes apresentaram diarreia; no final da terapêutica, 3 (10,7%) doentes apresentaram diarreia. Doze (42,9%) doentes foram tratados com loperamida.

Anomalias eletrolíticas

4 (6,3%) doentes apresentaram anomalias eletrolíticas (hipermagnesemia, hipocaliemia, hiponatremia). Dos 2 doentes que sofreram hipermagnesemia, 2 (100%) doentes tinham hipermagnesemia de Grau 1 (definida como > limite superior da normalidade [LSN] a 3,0 mg/dl; > LSN a 1,23 mmol/l). Dos 2 doentes que apresentaram hipocaliemia, 1 (50%) doentes apresentaram hipocaliemia de Grau 1 (definida como < limite inferior da normalidade [LLN] a 3,0 mmol/l) e 1 (50%) doente apresentou hipocaliemia de Grau 3 (definida como <3,0 a 2,5 mmol/l; indicação de hospitalização). Doe 1 doente que sofreu hiponatremia, 1 (100%) apresentou hiponatremia de Grau 1 (definida como <LLN a 130 mmol/l). A desidratação foi experimentada por 3 (4,8%) doentes. Dos 3 doentes que sofreram desidratação, 1 (33,3%) doente apresentou desidratação de Grau 1 (definida como o aumento dos fluidos orais indicados; membranas mucosas secas; diminuição do turgor da pele) e 2 (66,7%) doentes apresentaram desidratação de Grau 2 (definida como os fluidos intravenosos indicados).

Aumentos da aminotransferase

Foi registado um aumento da alanina aminotransferase em 14 (50,0% dos doentes) doentes tratados no ProLon1. Dos doentes com aumento da alanina aminotransferase, 11 (78,6%) doentes apresentaram um aumento de Grau 1 (definido como superior ao LSN para 3,0 vezes o LSN, se o valor inicial fosse normal; 1,5 a 3,0 vezes o valor inicial, se o valor inicial fosse anormal), 1 (7,1%) doentes apresentaram um aumento de Grau 2 (definido como >3,0 a 5,0 vezes o valor inicial, se o valor inicial fosse normal; >3,0 a 5,0 x o valor inicial, se o valor inicial fosse anormal) e 2 (14,3%) doentes apresentaram um aumento de Grau 3 (definido como >5,0 a 20,0 x LSN, se o valor inicial fosse normal; >5,0 a 20,0 x o valor inicial, se o valor inicial fosse anormal).

Foi registado um aumento da aspartato aminotransferase em 18 (64,3%) doentes tratados no ProLon1. Destes doentes, 17 (94,4%) apresentaram um aumento de Grau 1 (definido como superior ao LSN para 3,0 vezes o LSN se o valor inicial fosse normal; 1,5 a 3,0 vezes o valor inicial, se o valor inicial fosse anormal) e 1 (5,6%) doente apresentou um aumento de Grau 3 (definido como >5,0 a 20,0 x LSN, se o valor inicial fosse normal; >5,0 a 20,0 x o valor inicial, se o valor inicial fosse anormal).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem aguda, devem ser administrados cuidados médicos de suporte conforme clinicamente indicado, incluindo reposição de fluidos para evitar o desequilíbrio eletrolítico e monitorização atenta dos sinais vitais. Não existe antídoto para reversão de sobredosagem de lonafarnib.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos do trato digestivo e do metabolismo, Vários produtos do trato digestivo e do metabolismo, código ATC: A16AX20

Mecanismo de ação

Lonafarnib é um agente modificador da doença que previne a farnesilação, reduzindo assim a acumulação de progerina aberrante e de proteínas do tipo progerina na membrana nuclear interna da célula. Isto resulta na manutenção da integridade celular e do funcionamento normal. A acumulação de progerina e de proteínas do tipo progerina nas células dentro das paredes dos grandes vasos sanguíneos provoca inflamação e fibrose.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança clínicas do lonafarnib foram avaliadas em dois estudos de Fase 2 (ProLon1 e ProLon2). Ambos os estudos foram ensaios unicêntricos, abertos e de braço único que avaliaram a eficácia e a segurança do lonafarnib em doentes com HGPS geneticamente confirmada ou com laminopatia progeroide deficiente em processamento. A análise foi realizada combinando os estudos numa análise agrupada para avaliar as diferenças de sobrevivência entre os doentes com HGPS tratados com lonafarnib e os doentes sem tratamento prévio com lonafarnib. As análises de sobrevivência foram realizadas aos 1, 2 e 3 anos, com base no período de monoterapia de lonafarnib no ProLon1 ou no ProLon2 e utilizando o estado vital a partir de 1 de agosto de 2021, também denominado último seguimento.

Houve 28 doentes no ProLon1 (26 doentes com HGPS clássica, 1 doente com HGPS não clássica e 1 doente com laminopatia progeroide com mutação heterozigótica *LMNA* com acumulação de proteínas do tipo progerinas). Os doentes receberam lonafarnib durante 24 a 30 meses. Os doentes iniciaram o tratamento com uma dose de 115 mg/m² de lonafarnib duas vezes por dia. Após 4 meses de tratamento, aos doentes que toleraram o tratamento foi aumentada a dose para 150 mg/m² duas vezes por dia. Entre os 28 doentes tratados, 27 doentes com HGPS (16 mulheres, 11 homens) foram incluídos na avaliação da sobrevivência. A média de idades no início do tratamento para os 27 doentes foi de 7,5 anos (intervalo: 3 a 16 anos). No início do estudo, todos os doentes tinham menos de 18 anos de idade.

O ProLon2 incluiu 35 doentes (34 doentes com HGPS clássica e 1 doente com HGPS não clássica). Os doentes receberam lonafarnib durante 12 a 36 meses. Os doentes foram tratados com uma dose de 150 mg/m² de lonafarnib duas vezes por dia. Entre os 35 doentes tratados, todos foram incluídos na avaliação da sobrevivência. A média de idades no início do tratamento foi de 6,0 anos (intervalo: 2 a 17 anos). No início do estudo, todos os doentes tinham menos de 18 anos de idade.

Dos 63 doentes que receberam o ProLon1 e o ProLon2, 15 (24%) necessitaram de alguma forma de ajuste posológico. Um (2%) doente descontinuou, 11 (17%) doentes interromperam a dose e 3 (5%) doentes reduziram a dose. Em 10 doentes (10/63, 16%), a ação tomada foi associada a um distúrbio gastrointestinal, um efeito indesejável conhecido e frequente do lonafarnib.

A análise retrospectiva da sobrevivência a 3 anos baseou-se nos dados de mortalidade de 62 doentes com HGPS (27 doentes sem tratamento prévio no ProLon1 e 35 doentes sem tratamento prévio no ProLon2) tratados com lonafarnib em monoterapia e nos dados de doentes sem tratamento prévio correspondente numa coorte de história natural separada.

O tempo de sobrevida médio dos doentes com HGPS tratados com lonafarnib aumentou em média 0,44 a 0,47 anos (sem e com ajuste para a idade no início do tratamento, respetivamente) ao longo dos primeiros 3 anos de seguimento. No entanto, devido às incertezas dos dados disponíveis, este tempo poderá ser tão baixo como 2,4 meses.

No último tempo de seguimento (*i.e.*, 1 de agosto de 2021), o tempo de sobrevida médio dos doentes com HGPS tratados com lonafarnib aumentou em média 4,3 anos. Dada a informação limitada nos conjuntos de dados, esta pode ser tão baixa como 2,6 anos. Os resultados relativos ao último período de seguimento devem ser interpretados com alguma precaução, uma vez que os doentes foram submetidos a tratamentos adicionais (potencialmente benéficos).

O resumo da análise de sobrevivência é fornecido na Tabela 4.

Tabela 4: Resumo da análise de sobrevivência para doentes com síndrome de Hutchinson-Gilford ou progeria (coorte tratada com lonafarnib versus coorte de história natural externa)

	Diferença na RMST* em anos (IC 95%)	Taxa de risco* (IC 95%)
Seguimento de 3 anos	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
último seguimento (1 de agosto de 2021)	4,338 (2,551, 6,126) P1+P2	0,28 (0,154, 0,521) P1+P2
Seguimento de 2 anos	0,237 (0,074, 0,401) P1+P2	0,29 (0,097, 0,838) P1+P2
Seguimento de 1 ano	0,094 (0,034, 0,154) P1+P2	0,20 (0,054, 0,732) P1+P2

IC = intervalo de confiança; P1 = ProLon1; P2 = ProLon2; RMST = tempo médio de sobrevivência restrito

Houve 27 doentes no ProLon1 e 35 doentes no ProLon2.

* As estimativas baseiam-se em correspondências do seguinte modo: para cada doente a tomar lonafarnib foi selecionado um doente correspondente aleatório, sem tratamento, do mesmo sexo e do mesmo continente. Foi estabelecida uma correspondência sequencial para os doentes tratados com lonafarnib, entre o que tinha idade mais avançada no início do tratamento e o mais jovem. A idade no início do tratamento do doente não tratado dentro de um par correspondente foi definida como a do doente lonafarnib. Se um doente não tratado tivesse um seguimento mais longo do que o doente tratado com lonafarnib num par correspondente, esse acompanhamento foi censurado com base no tempo de seguimento do doente tratado com lonafarnib. A análise de regressão do RMST e a regressão de risco proporcional de Cox da taxa de risco apresentavam o sexo e o continente como fatores de estratificação, bem como a idade no início do tratamento como covariantes.

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença. A Agência Europeia de Medicamentos procederá à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível anualmente sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade absoluta não foi avaliada. Lonafarnib é absorvido por via oral. O tempo mediano até à concentração máxima ($t_{\text{máx}}$) foi de 2 a 4 horas. Após a administração de doses múltiplas de lonafarnib (100 mg duas vezes por dia durante 5 dias) em voluntários saudáveis, a concentração máxima média foi de 964 ng/ml observada num tempo mediano de 4 horas (intervalo de 2 a 5 horas).

Em voluntários saudáveis, a exposição após uma dose oral única de 75 mg de lonafarnib tomado como uma cápsula intacta foi comparada com a exposição após uma dose oral única de 75 mg de conteúdo da cápsula de lonafarnib misturado com sumo de laranja (para obter instruções sobre a mistura do conteúdo da cápsula com sumo de laranja, ver secção 6.6). Quando o conteúdo da cápsula foi misturado com sumo de laranja, a $C_{\text{máx}}$ de lonafarnib foi reduzida em 9% e a AUC foi reduzida em 8%, em comparação com quando administrado como cápsula intacta.

Em voluntários saudáveis, após uma dose oral única de 100 mg de lonafarnib, os alimentos diminuíram a absorção do lonafarnib e a biodisponibilidade oral relativa em condições pós-prandiais, em comparação com as condições em jejum, foi de 48% e 77% com base na $C_{\text{máx}}$ e na AUC, respetivamente. A administração de doses múltiplas de lonafarnib com alimentos em indivíduos adultos saudáveis não teve um efeito significativo na biodisponibilidade e causou uma menor variabilidade inter-sujeitos (~16%).

Em voluntários saudáveis, estima-se que a razão de acumulação seja de 4,46 para a $AUC_{\text{TAU}}/AUC_{0-12}$ e de 3,36 para a $C_{\text{máx}}$.

A variabilidade intraindividual é de 20,79% para a $C_{\text{máx}}$ e de 21,13% para a AUC_{TAU} e a variabilidade interindividual é de 36,92% para a $C_{\text{máx}}$ e de 50,75% para a AUC_{TAU} .

Distribuição

A ligação do lonafarnib às proteínas plasmáticas *in vitro* foi $\geq 99\%$ no intervalo de concentração entre 0,5 e 40,0 microgramas/ml. A razão sangue/plasma foi de 0,992 a 1,56.

Lonafarnib apresenta uma farmacocinética dependente do tempo. Estudos comparativos entre voluntários adultos saudáveis que tomaram uma dose única de 75 mg de lonafarnib e de outros que tomaram 75 mg de lonafarnib duas vezes por dia durante 5 dias mostram que o volume aparente de distribuição do lonafarnib é reduzido em 60% (242 l e 97,4 l, respetivamente) após a administração de doses múltiplas de lonafarnib durante 5 dias.

Biotransformação

O lonafarnib é extensamente metabolizado através das vias hepáticas. O lonafarnib representou 50% a 57% da radioatividade plasmática descrita. Recuperação plasmática total para os dois metabolitos de interesse: HM17 (15,1%) e HM21 (13,9%); por conseguinte, foi recuperado um total de 79% a 86% da radioatividade plasmática. As vias metabólicas comuns incluíram oxidação, desidrogenação e associações destes dois processos. A maioria dos metabolitos teve origem nas alterações estruturais na região do anel de piperidina pendente de lonafarnib.

O HM21 é um metabolito farmacologicamente ativo. Após a administração oral de 100 mg de lonafarnib duas vezes por dia durante 5 dias, o HM21 apresenta um pico de concentração plasmática de 94,8 ng/ml que ocorre após cerca de 4 horas (intervalo: 3 a 6), com uma AUC_{TAU} de 864 ng·h/ml. Após a administração oral de 75 mg de lonafarnib duas vezes por dia durante 5 dias, o HM21 apresenta um pico de concentração plasmática de 82,1 ng/ml após cerca de 3 horas (intervalo: 3 a 5), com uma AUC_{TAU} de 767 ng·h/ml.

Os estudos do metabolismo *in vitro* indicam que o CYP3A4 e o CYP3A5 são principalmente responsáveis pelo metabolismo oxidativo do lonafarnib e que o lonafarnib é um substrato sensível do CYP3A4 *in vivo*.

Foram caracterizados/identificados vinte e um metabolitos na urina e nas fezes. Nenhum metabolito único não caracterizado representou mais do que 5% da dose.

Transportadores

Com base nos dados *in vitro*, o lonafarnib é, muito provavelmente, um substrato da glicoproteína-P e não um substrato da BCRP, OCT1, OATP1B1 e OATP1B3.

Eliminação

Um ensaio de absorção, metabolismo e excreção de ¹⁴C realizado em voluntários saudáveis após a administração de uma dose única de lonafarnib revelou que a radioatividade derivada do medicamento era excretada principalmente através das fezes. A excreção cumulativa média de radioatividade foi de 61% nas fezes e menos de 1% na urina até 24 horas após a dose (a recuperação total foi de ~62% no estudo do balanço de massa).

Lonafarnib apresenta uma farmacocinética dependente do tempo. Estudos comparativos de voluntários adultos saudáveis que tomaram uma dose única de 75 mg de lonafarnib com outros que tomaram 75 mg de lonafarnib duas vezes por dia durante 5 dias mostram que a depuração do lonafarnib foi reduzida em 75% (48,2 l/h e 12,1 l/h, respetivamente) e que o t_{1/2} aumentou em 60% (3,5 h versus 5,6 h, respetivamente) após múltiplas doses de lonafarnib durante 5 dias.

Populações especiais

Compromisso hepático

O lonafarnib não foi estudado em doentes com compromisso hepático. A coadministração de uma dose oral única de 50 mg de lonafarnib (combinada com uma dose oral única de 100 mg de ritonavir) em indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado demonstrou exposições de lonafarnib semelhantes em relação ao grupo de controlo normal correspondente (função hepática normal). Estes resultados indicam que não são necessários ajustes da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver secção 4.2). Lonafarnib é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3) devido à questão de segurança prevista de descompensação devido ao risco de diarreia (ver secções 4.4 e 4.8). O lonafarnib (e, muito provavelmente, o HM21) é extensamente metabolizado no fígado. Por conseguinte, a diminuição da função hepática conduzirá, muito provavelmente, a um aumento da exposição ao lonafarnib (o efeito no HM21 é desconhecido) (ver secção 4.4).

Compromisso renal

O lonafarnib não foi estudado em doentes com compromisso renal (ver secção 4.4). O lonafarnib e o HM21 só são excretados, numa extensão limitada, através da urina. Por conseguinte, não se prevê que o compromisso renal afete a exposição ao lonafarnib e ao HM21.

Sexo

Em voluntários saudáveis, após uma dose oral única de 100 mg de lonafarnib, os dados farmacocinéticos sugerem que as exposições a lonafarnib (AUC_{0-inf}) são mais elevadas em indivíduos do sexo feminino (44% mais elevadas) do que em indivíduos do sexo masculino. O género teve menos efeito (26%) na C_{máx} em comparação com a AUC_{0-inf}.

Idade

Em voluntários saudáveis, após uma dose oral única de 100 mg de lonafarnib, os dados farmacocinéticos mostram que as exposições a lonafarnib (AUC_{0-inf}) são mais elevadas em indivíduos idosos (59% mais elevadas em indivíduos com 65 ou mais anos de idade) em comparação com indivíduos mais jovens, com idades compreendidas entre os 18 e os 45 anos. A idade teve menos efeito (27%) na C_{máx} em comparação com a AUC_{0-inf}.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Lonafarnib não teve efeito no intervalo QT ou QTc em cobaias e não foram observadas alterações no eletrocardiograma (ECG) em macacos. Lonafarnib produziu efeitos modestos e isolados no intervalo QT do ECG em ratos com exposições estimadas semelhantes às observadas em seres humanos.

Não foi possível estabelecer um nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) em estudos com duração até 1 ano em macacos. Foi observada toxicidade sistêmica em estudos de toxicidade a 3 meses e a 1 ano em ratos e macacos após a administração oral repetida de lonafarnib em doses ≥ 30 e ≥ 10 mg/kg/dia, respectivamente, correspondendo a exposições inferiores às observadas nos doentes. As conclusões de toxicidade incluíram supressão da medula óssea, toxicidade testicular e toxicidade linfóide em ratos e macacos; alterações renais em ratos (vacuolização, mineralização e necrose da medula renal interna); e diarreia e alterações eletroretinográficas em macacos. Num estudo de toxicidade de 3 meses em macacos, foi observada morbidade aguda devido a hemorragia em vários órgãos num pequeno número de macacos que receberam 60 mg/kg/dia, o que corresponde a exposições semelhantes às observadas em seres humanos (a 150 mg/m² duas vezes por dia). Em estudos de toxicidade em macacos, foram observados achados oculares de necrose celular única de fotorreceptores retinianos com uma dose ≥ 40 mg/kg/dia. Num estudo de seguimento de 3 meses, foram observadas alterações na eletroretinografia em ≥ 15 mg/kg/dia, incluindo alterações substanciais nas amplitudes escotópicas em 60 mg/kg/dia, indicando perturbação das células de bastão e comprometimento da visão noturna. O NOAEL da toxicidade ocular para o lonafarnib foi considerado como sendo de 20 mg/kg/dia, o que corresponde a exposições semelhantes às observadas em seres humanos (a 150 mg/m² duas vezes por dia).

Lonafarnib aumentou a perda pré e pós-implantação e diminuiu o número de fetos vivos em ratos fêmea em doses ≥ 30 mg/kg/dia. A diminuição do peso corporal materno e o menor peso corporal fetal também foram observados neste nível de dose. O NOAEL para a toxicidade materna e ninhadas F1 foi considerado 10 mg/kg/dia, com um nível de exposição estimado inferior ao observado em seres humanos a 150 mg/m² duas vezes por dia.

Foi observada toxicidade para os órgãos reprodutivos em ratos e macacos do sexo masculino, incluindo menor peso testicular e epididimal, aspermia, espermatogénese alterada e detritos espermatogoniais em ratos machos a ≥ 90 mg/kg/dia, e menores pesos dos testículos em macacos do sexo masculino na menor dose testada 10 mg/kg/dia. O NOAEL ou a dose testada mais baixa relativamente a estes efeitos corresponde a níveis de exposição inferiores aos observados em seres humanos na dose de 150 mg/m² duas vezes por dia.

Lonafarnib demonstrou potencial teratogénico em exposições clinicamente relevantes em coelhos na ausência de toxicidade materna, com aumento da incidência de malformações e variações no desenvolvimento esquelético fetal observado na menor dose testada 10 mg/kg/dia, correspondendo a um nível de exposição inferior ao observado em seres humanos a 150 mg/m² duas vezes por dia. Foi observada toxicidade materna com ≥ 40 mg/kg/dia e foram observadas toxicidade materna e embriofetal, incluindo aborto, urina descolorada, perda de peso corporal, perda aumentada pós-implantação e diminuição do peso corporal fetal, com 120 mg/kg/dia, correspondendo a exposições superiores às observadas em seres humanos (~2 e -25 vezes a exposição humana com 150 mg/m² duas vezes por dia, respectivamente). Em ratos, o lonafarnib não teve efeitos adversos nas gerações F1 e F2, num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal. Lonafarnib é excretado no leite após a administração oral em ratos lactantes, com uma relação média entre a concentração no leite e no plasma de 1,5 às 12 horas.

Globalmente, o lonafarnib não representa uma preocupação genotóxica com base nos resultados de testes *in vitro*, incluindo ensaios de mutação reversa bacteriana e um ensaio de aberração cromossômica utilizando linfócitos do sangue periférico humano. No ensaio *in vivo* de micronúcleos no osso do rato, o lonafarnib não foi genotóxico em doses até 50 e 60 mg/kg/dia (injeção intraperitoneal) em ratos machos e fêmeas, respectivamente. No entanto, estes níveis de dose são inferiores à dose clínica relevante.

O potencial carcinogénico do lonafarnib não foi estudado.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo das cápsulas

Povidona
Poloxamero
Croscarmelose sódica
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Invólucro da cápsula

Gelatina (E 171)
Dióxido de titânio
Óxido de ferro amarelo (E 172)
Óxido de ferro vermelho (E 172) (apenas cápsulas de 75 mg)
Lecitina de girassol (E 322)

Tinta preta

Goma laca
Óxido de ferro negro (E 172)
Propilenoglicol
Solução de amónia
Hidróxido de potássio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem. Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade. Este medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE), contendo excicante numa lata e cápsulas, com selo de indução e tampa de polipropileno. Embalagem de 30 cápsulas.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Doentes incapazes de engolir as cápsulas inteiras

Se as cápsulas não puderem ser engolidas inteiras, podem ser abertas e o seu conteúdo misturado com sumo de laranja.

Passo 1: Utilizando um copo para medicamentos limpo, meça 5 ml ou 10 ml de sumo de laranja. Pode optar por utilizar 5 ml ou 10 ml de sumo de laranja.

Passo 2: Deite o sumo de laranja medido no **Passo 1** num copo limpo.

Passo 3: Segure uma cápsula por cima do copo que contém o sumo de laranja. Segure a cápsula entre o polegar e o indicador de ambos os lados. Torça e abra cuidadosamente a cápsula.

Passo 4: Esvazie o conteúdo da cápsula diretamente no copo que contém o sumo de laranja.

Passo 5: Com uma colher limpa, misture bem o conteúdo da cápsula com o sumo de laranja. Se for necessário tomar apenas 1 cápsula, ignore o **Passo 7**. Se for necessário tomar 2 cápsulas, avance para o **Passo 6**.

Passo 6: Se for necessário tomar 2 cápsulas, repita os Passos 1 a 5 para a segunda cápsula. Depois de terminar, vá para os **Passos 7, 8 e 9**.

Passo 7: Tome toda a mistura com alimentos num intervalo de cerca de 10 minutos após a preparação. Cada dose tem de ser misturada e consumida num período de 10 minutos. A mistura só deve ser preparada no momento em que se destina a ser consumida.

Passo 8: Lave o copo para medicamentos utilizado para medir o sumo de laranja e encha-o com 5 ml de água para cada cápsula misturada com sumo de laranja.

Passo 9: Coloque a água medida no **Passo 8** no copo utilizado para misturar o Zokinvy e o sumo de laranja. Faça rodar suavemente a água à volta do copo. Beba a água.

Doentes que requerem uma dose diária reduzida de Zokinvy

Passo 1: Utilize um copo para medicamentos limpo e encha-o com 10 ml de sumo de laranja.

Passo 2: Coloque o sumo de laranja medido no **Passo 1** num copo limpo para misturar.

Passo 3: Dependendo das indicações do seu médico, segure uma cápsula de 75 mg ou 50 mg de Zokinvy por cima do copo que contém o sumo de laranja. Segure a cápsula entre o polegar e o indicador de ambos os lados. Torça e abra cuidadosamente a cápsula.

Passo 4: Esvazie o conteúdo da cápsula diretamente no copo que contém o sumo de laranja.

Passo 5: Com uma colher limpa, misture bem o conteúdo da cápsula com o sumo de laranja.

Passo 6: Passe 5 ml do sumo de laranja e da mistura do copo misturador para um copo para medicamentos limpo.

Passo 7: Tome a mistura de 5 ml com alimentos e num intervalo de cerca de 10 minutos após a preparação. Cada dose tem de ser misturada e consumida num período de 10 minutos. A mistura só deve ser preparada no momento em que se destina a ser consumida.

Passo 8: Encha o copo para medicamentos utilizado para consumir a mistura com 5 ml de água.

Passo 9: Faça rodar suavemente a água à volta do copo para medicamentos. Beba a água.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EigerBio Europe Ltd.
1 Castlewood Avenue

Rathmines, D06 H685, Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1660/001

EU/1/22/1660/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de julho de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO OU UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço da empresa responsável pela libertação do produto

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunner Straße 63/18-19
A-1230 Viena
Áustria

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO OU UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data-limite
Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS): a fim de melhor caracterizar a segurança, a eficácia e a qualidade de vida relacionada com a saúde, de Zokinvy em doentes com síndrome de Hutchinson-Gilford ou Progeria e laminopatias progeroides deficientes em termos do processamento, o Titular da AIM deve apresentar os resultados de um estudo prospetivo de coorte observacional baseado num registo.	Os relatórios anuais do estudo serão apresentados juntamente com a reavaliação anual

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR (ZOKINVY 50 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zokinvy 50 mg cápsulas
lonafarnib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 50 mg de lonafarnib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não engolir o excipiente.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem. Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade. O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO(S) NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DO TITULAR DA

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1660/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zokinvy 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO (ZOKINVY 50 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zokinvy 50 mg cápsulas
lonafarnib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 50 mg de lonafarnib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não engolir o excicante.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem. Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade. O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO(S) NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

12. 1NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1660/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR (ZOKINVY 75 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zokinvy 75 mg cápsulas
lonafarnib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 75 mg de lonafarnib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não engolir o excipiente.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem. Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade. O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO(S) NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1660/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zokinvy 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO (75 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zokinvy 75 mg cápsulas
lonafarnib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 75 mg de lonafarnib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não engolir o excipiente.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem. Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade. O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO(S) NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1660/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Zokinvy 50 mg cápsulas

Zokinvy 75 mg cápsulas

lonafarnib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pode ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que possa ter. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, consulte o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Zokinvy e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zokinvy
3. Como tomar Zokinvy
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Zokinvy
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zokinvy e para que é utilizado

O que é Zokinvy

O Zokinvy contém a substância ativa lonafarnib.

Para que é utilizado o Zokinvy

Este medicamento é utilizado no tratamento de doentes com 12 ou mais meses de idade com as seguintes doenças raras:

- Síndrome de Hutchinson-Gilford ou Progeria
- laminopatias progeroides deficientes em termos do processamento

Estas doenças são causadas por alterações nos genes necessários para produzir determinadas proteínas. As versões normais destas proteínas ajudam a manter as células fortes e estáveis. No entanto, os genes alterados provocam uma acumulação de formas nocivas das proteínas progerina ou proteínas do tipo progerina. Estas proteínas nocivas levam a danos celulares que se assemelham aos efeitos do envelhecimento.

Como funciona Zokinvy

O Zokinvy funciona ajudando a reduzir a acumulação das proteínas nocivas da progerina ou do tipo progerina.

2. O que precisa de saber antes de tomar Zokinvy

Não tome Zokinvy

- se tem alergia ao lonafarnib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- com medicamentos conhecidos como inibidores fortes do CYP3A (estes podem reduzir a degradação de Zokinvy no organismo, levando a mais efeitos indesejáveis, ver «Outros medicamentos e Zokinvy», abaixo).
- com o medicamento midazolam
- com os medicamentos atorvastatina, lovastatina, sinvastatina
- se sofre de compromisso hepático (do fígado) grave

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Zokinvy.

Informe imediatamente o seu médico se:

- tem mais de 10 anos de idade. Os resultados do tratamento podem variar em função da idade quando começa a tomar Zokinvy.
- tiver vômitos ou diarreia persistentes e perda prolongada de apetite ou peso (ver secção 4).
- começar a tomar o medicamento antidiarreico loperamida. Devido à interação entre Zokinvy e loperamida, será importante que o seu médico forneça orientações posológicas e monitorize a sua utilização deste medicamento.
- estiver prestes a ser submetido a uma cirurgia. Não pode utilizar midazolam, um medicamento habitualmente utilizado durante cirurgias, com Zokinvy. O seu médico pode fornecer instruções para esta situação.
- apresentar níveis aumentados de enzimas hepáticas demonstrados pelas análises ao sangue. O seu médico deve monitorizar a sua função hepática enquanto estiver a tomar este medicamento.
- desenvolver quaisquer sintomas de problemas renais. O seu médico deve monitorizar a sua função renal enquanto estiver a tomar este medicamento.
- tiver quaisquer novas alterações visuais. O seu médico deve monitorizar a sua visão e saúde ocular enquanto estiver a tomar este medicamento.
- estiver a tomar um medicamento que é um indutor moderado ou forte do CYP3A. Estes tipos de medicamentos devem ser evitados (ver «Outros medicamentos e Zokinvy», abaixo).
- estiver a tomar um medicamento que é um inibidor moderado do CYP3A. Adicionar Zokinvy a um tratamento existente com estes tipos de medicamentos exige cautela (ver «Outros medicamentos e Zokinvy», abaixo).
- tem um polimorfismo disfuncional conhecido do gene CYP3A4.
- tem uma síndrome progeroide causada por uma mutação num gene que não o *LMNA* ou o *ZMPSTE24* e que não causa uma acumulação de proteínas nocivas denominadas proteínas da progerina ou do tipo progerina. Não se prevê que o Zokinvy seja eficaz para o tratamento destes tipos de síndromes progeroides. Entre os exemplos de síndromes progeroides para as quais não se prevê que Zokinvy proporcione benefícios incluem-se a síndrome de Werner, a síndrome de Bloom, a síndrome de Rothmund-Thomson, a síndrome de Cockayne, o xeroderma pigmentoso, a tricotiodistrofia e a ataxia-telangiectasia.

Crianças

Não administre este medicamento a crianças com menos de 12 meses de idade porque não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Zokinvy

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou puder vir a tomar outros medicamentos.

Alguns medicamentos podem interagir com o Zokinvy quando tomados em conjunto. Os medicamentos seguintes **não podem ser tomados** com Zokinvy:

- medicamentos que são inibidores fortes do CYP3A (podem reduzir a degradação de Zokinvy no organismo, levando a mais efeitos indesejáveis; pergunte ao seu farmacêutico ou médico se algum dos seus outros medicamentos é deste tipo)
- midazolam (utilizado para tratar convulsões e para intervenções cirúrgicas – informe o seu médico de que está a tomar Zokinvy, caso esteja a planejar submeter-se a uma cirurgia)
- atorvastatina, lovastatina ou sinvastatina (utilizadas para reduzir o colesterol no sangue)

Os seguintes medicamentos **exigem cautela** quando tomados com Zovinky:

- medicamentos que são inibidores moderados do CYP3A4 (adicionar Zovinky a um tratamento existente com este tipo de medicamentos exige cautela; pergunte ao seu farmacêutico ou médico se algum dos seus outros medicamentos é deste tipo). Se já estiver a tomar este tipo de medicamentos, o seu médico poderá reduzir a sua dose inicial de Zovinky.
- medicamentos indutores fortes, moderados ou fracos do CYP3A (estes podem aumentar a degradação do Zokinvy no organismo, tornando o medicamento menos eficaz; pergunte ao seu farmacêutico ou médico se algum dos seus outros medicamentos é deste tipo)
- loperamida (utilizada para tratar a diarreia). A dose de loperamida não deve exceder 1 mg por dia. As crianças com menos de 2 anos de idade não devem tomar loperamida.
- metformina (utilizada para tratar a diabetes do tipo 2)
- medicamentos que são substratos do CYP2C19 (pergunte ao seu farmacêutico ou médico se algum dos seus outros medicamentos é deste tipo). Se tiver de tomar um substrato do CYP2C19, o seu médico poderá ter de ajustar a sua dose do substrato do CYP2C19 e monitorizar os seus efeitos indesejáveis de forma mais rigorosa.
- hipericão ou produtos que contenham hipericão (ou erva-de-são-joão) (um medicamento à base de plantas utilizado no tratamento da depressão ligeira)
- medicamentos que são substratos da glicoproteína-P (pergunte ao seu farmacêutico ou médico se algum dos seus outros medicamentos é deste tipo). Se tiver de tomar um substrato da glicoproteína-P, o seu médico poderá ter de ajustar a sua dose do substrato da glicoproteína-P e de monitorizar mais atentamente os seus efeitos indesejáveis.
- medicamentos que são substratos do OCT1 (pergunte ao seu farmacêutico ou médico se algum dos seus outros medicamentos é deste tipo)
- contraceptivos orais

Zokinvy com alimentos e bebidas

Não tome Zokinvy com alimentos ou bebidas que contenham toranjas, airelas, romãs ou laranja-amarga (como o doce de laranja-amarga). Os alimentos ou bebidas que contêm estes frutos podem aumentar os efeitos indesejáveis do Zokinvy.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

O Zokinvy não foi testado em mulheres grávidas.

O Zokinvy não é recomendado durante a gravidez.

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar um método contraceptivo eficaz enquanto tomam Zokinvy e durante, pelo menos, 1 semana após a dose final. Os homens com parceiras com potencial para engravidar têm de utilizar um método contraceptivo eficaz enquanto tomam Zokinvy e durante, pelo menos, 3 meses após a dose final. Adicione um método de contraceção de barreira se forem utilizados esteroides sistémicos para a contraceção.

Desconhece-se se Zokinvy passa para o leite materno e pode afetar um bebé amamentado. Se desejar amamentar, discuta primeiro os benefícios e os possíveis riscos de o fazer ou de interromper o Zokinvy com o seu médico.

Ainda não se sabe se este medicamento afeta a fertilidade em homens ou mulheres.

Condução de veículos e utilização de ferramentas ou máquinas

Os efeitos de Zokinvy sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Pode ocorrer cansaço após a administração de Zokinvy.

Zokinvy contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

3. Como tomar Zokinvy

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- O Zokinvy é tomado sob a forma de 1 ou 2 cápsulas duas vezes por dia, com um intervalo de cerca de 12 horas (de manhã e à noite) com alimentos. A dose de Zokinvy baseia-se na sua altura e peso.
- O seu médico irá determinar a dose inicial correta de Zokinvy para si. Isto pode significar tomar cápsulas de diferentes dosagens para perfazer a quantidade certa. Após 4 meses de tratamento com Zokinvy, o seu médico pode aumentar a sua dose.
- Certifique-se de que sabe quantas cápsulas necessita de tomar em cada dose e qual a dosagem de cada cápsula de que necessita. Peça ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro que o anote (incluindo a cor da(s) cápsula(s) a tomar para cada dose).
- Tome as cápsulas com alimentos, acompanhando-as de água suficiente para o ajudar a engoli-las. Tomar Zokinvy com alimentos pode ajudar a reduzir os efeitos indesejáveis.

Se não conseguir engolir uma cápsula de Zokinvy inteira

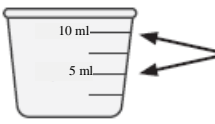



- Se não conseguir engolir uma cápsula de Zokinvy inteira, siga as instruções seguintes para misturar o conteúdo da cápsula com sumo de laranja.






Do que necessita para misturar Zokinvy com sumo de laranja

- Misture uma dose nova de Zokinvy para cada utilização.
- Coloque de lado o número certo de cápsulas de Zokinvy para a sua dose. Coloque a cápsula ou as cápsulas numa superfície plana e limpa.
- Utilize apenas sumo de laranja. Não utilize outras bebidas para misturar Zokinvy.
- Um copo para medicamentos limpo com níveis de medição de 5 ml e 10 ml.
- Um copo limpo para cada cápsula de Zokinvy a misturar.
- Uma colher limpa para mexer a mistura.

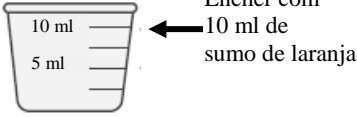
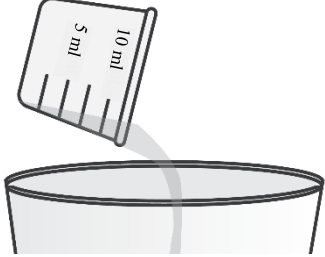
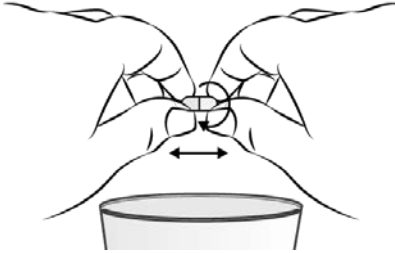




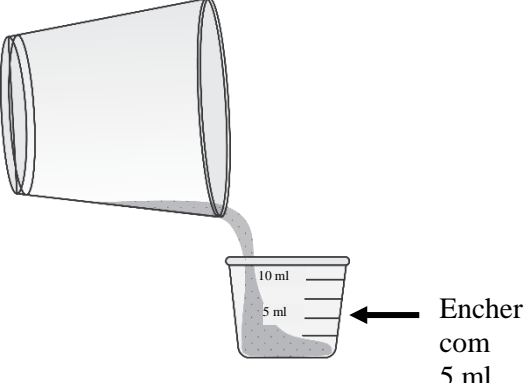

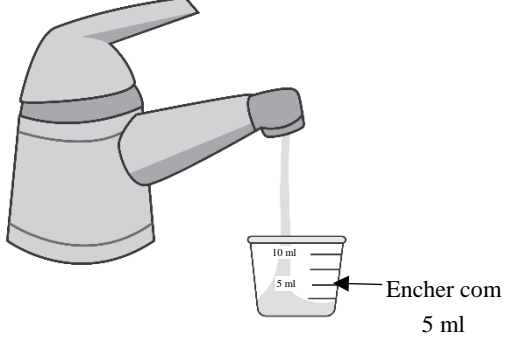
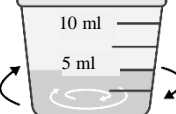
Como misturar Zokinvy com sumo de laranja

<p>Passo 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilizando um copo para medicamentos limpo, meça 5 ml ou 10 ml de sumo de laranja. • Pode optar por utilizar 5 ml ou 10 ml de sumo de laranja. 	 <p>Encha com 5 ml ou 10 ml</p>
<p>Passo 2:</p> <p>Deite o sumo de laranja medido no Passo 1 num copo limpo.</p>	
<p>Passo 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Segure uma cápsula de Zokinvy por cima do copo que contém o sumo de laranja. • Segure a cápsula entre o polegar e o indicador de ambos os lados. • Torça e abra cuidadosamente a cápsula. 	
<p>Passo 4:</p> <p>Esvazie todo o conteúdo da cápsula no copo que contém o sumo de laranja.</p>	

<p>Passo 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Com uma colher limpa, misture bem o conteúdo da cápsula com o sumo de laranja. • Se for necessário tomar apenas 1 cápsula, ignore o Passo 7. • Se for necessário tomar 2 cápsulas, avance para o Passo 6. 	
<p>Passo 6:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se for necessário tomar 2 cápsulas, repita os Passos 1 a 5 para a segunda cápsula. • Uma vez misturada a segunda cápsula, as 2 porções podem ser combinadas num único copo ou permanecer em 2 copos. • Depois de terminar, vá para os Passos 7, 8 e 9. 	
<p>Passo 7:</p> <p>Tome toda a mistura de Zokinvy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • com alimentos. • num período de cerca de 10 minutos após a preparação. <p>Cada dose tem de ser misturada e consumida num período de 10 minutos. A mistura só deve ser preparada no momento em que se destina a ser consumida.</p>	<p>TOMAR NUM PERÍODO de 10 minutos</p> 
<p>Passo 8:</p> <p>Lave o copo para medicamentos utilizado para medir o sumo de laranja e encha-o com 5 ml de água para cada cápsula misturada com sumo de laranja.</p>	
<p>Passo 9:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coloque a água medida no Passo 8 no copo utilizado para misturar o Zokinvy e o sumo de laranja (a). • Faça rodar suavemente a água à volta do copo (b). Beba a água. 	<p>(a)</p>  <p>(b)</p> 

Se necessita de uma dose diária reduzida de Zovinky

<p>Passo 1:</p> <p>Utilize um copo para medicamentos limpo e encha-o com 10 ml de sumo de laranja.</p>	
<p>Passo 2:</p> <p>Coloque o sumo de laranja medido no Passo 1 num copo limpo para misturar.</p>	
<p>Passo 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dependendo das indicações do seu médico, segure uma cápsula de 75 mg ou 50 mg de Zokinvy por cima do copo que contém o sumo de laranja. • Segure a cápsula entre o polegar e o indicador de ambos os lados. • Torça e abra cuidadosamente a cápsula. 	
<p>Passo 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esvazie todo o conteúdo da cápsula no copo que contém o sumo de laranja. 	
<p>Passo 5:</p> <p>Com uma colher limpa, misture bem o conteúdo da cápsula com o sumo de laranja.</p>	

<p>Passo 6:</p> <p>Passa 5 ml do sumo de laranja e da mistura de Zokinvy do copo misturador para um copo para medicamentos limpo.</p>	
<p>Passo 7:</p> <p>Tome a mistura de 5 ml de Zokinvy e sumo de laranja a partir do copo para medicamentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • com alimentos • cerca de 10 minutos após a preparação <p>Cada dose tem de ser misturada e consumida num período de 10 minutos. A mistura só deve ser preparada no momento em que se destina a ser consumida.</p>	<p>TOMAR NUM PERÍODO de 10 minutos</p> 
<p>Passo 8:</p> <p>Encha o copo para medicamentos utilizado para consumir a mistura de Zokinvy e sumo de laranja com 5 ml de água.</p>	
<p>Passo 9:</p> <p>Faça rodar suavemente a água à volta do copo para medicamentos. Beba a água.</p>	

Beba muita água enquanto estiver a tomar Zokinvy

É importante beber muita água e outros líquidos enquanto estiver a tomar Zokinvy. Isto pode ajudar a reduzir os problemas associados à diarreia ou aos vómitos.

Fale com o seu médico sobre a quantidade de água ou de outros líquidos que deve beber todos os dias.

O seu médico irá falar consigo acerca dos líquidos que pode beber para se certificar de que está a ingerir a quantidade correta de líquidos todos os dias.

Não ingerir alimentos nem beber sumos que contenham toranjas, airelas, romãs ou laranjas-amargas (conhecidas como bigarades).

Se tomar mais Zokinvy do que deveria

Se tomar mais cápsulas do que deveria, pare de tomar o medicamento e contacte o seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Zokinvy

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose e faltem oito horas ou mais até à próxima dose prevista, tome a dose em falta o mais rapidamente possível com alguns alimentos. Se faltarem menos de 8 horas para a dose seguinte prevista, não tome a dose em falta e reinicie a toma de Zokinvy na dose seguinte programada.

Se parar de tomar Zokinvy

Não pare de tomar Zokinvy sem falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves. Informe imediatamente o seu médico se:

- tiver náuseas, vômitos ou diarreia persistentes que provoquem perda de apetite, perda de peso ou desidratação. Os vômitos ou a diarreia são muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) e podem provocar deficiências eletrolíticas que requerem cuidados de suporte. O médico poderá monitorizar o seu peso, o seu apetite e as quantidades que come e bebe para ajudar a detetar qualquer uma destas possíveis doenças eletrolíticas.

Informe imediatamente o seu médico se notar algum dos efeitos indesejáveis graves acima mencionados.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- aumento das enzimas do fígado demonstrado por análises ao sangue, que indicam tensão no fígado
- dor de estômago
- cansaço
- prisão de ventre
- infeções dos seios perinasais ou outras infeções das vias respiratórias superiores
- diminuição da hemoglobina demonstrada por análises ao sangue
- diminuição do bicarbonato demonstrado por análises ao sangue

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- dores no corpo, incluindo dor nas costas e dor nas extremidades
- febre
- diminuição dos níveis de sódio, potássio, albumina e creatinina demonstrados por análises ao sangue
- aumento dos níveis de magnésio demonstrados por análises ao sangue
- tosse
- flatulência
- erupção na pele
- comichão (pele pruriginosa)
- isquemia cerebral (AVC)
- dor de cabeça
- corrimento nasal

- congestão nasal (nariz entupido)
- hemorragia nasal
- dor de garganta
- depressão
- pústula oral (feridas na boca)
- inchaço doloroso em forma de furúnculo próximo do ânus (abcesso perirretal)
- pneumonia
- gripe
- diminuição da contagem de células sanguíneas (como a contagem de glóbulos brancos) demonstrada por análises ao sangue
- formigueiro nas mãos e nos pés
- tonturas
- irritação, inflamação ou feridas do intestino grosso (colite)
- indigestão (pode incluir sensação de inchaço, desconforto, sensação de estar demasiado cheio ou de gases)
- inflamação do revestimento do estômago (gastrite)
- hemorragia do intestino grosso, do reto ou do ânus
- pele seca
- escurecimento da pele (hiperpigmentação)
- dor no peito
- arrepios
- fratura dentária

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Zokinvy

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco após a VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem. Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade. O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zokinvy

- A substância ativa é o lonafarnib
Zokinvy 50 mg cápsulas: cada cápsula contém 50 mg de lonafarnib.
Zokinvy 75 mg cápsulas: cada cápsula contém 75 mg de lonafarnib.
- Os outros componentes são:
Conteúdo da cápsula: croscarmelose sódica (ver secção 2 «Zokinvy contém sódio»), estearato de magnésio, poloxamero, povidona e sílica coloidal anidra

Invólucro da cápsula:

Zokinvy 50 mg cápsulas: gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e lecitina de girassol

Zokinvy 75 mg cápsulas: gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e lecitina de girassol

Tinta de impressão: goma laca, óxido de ferro negro

Qual o aspeto de Zokinvy e conteúdo da embalagem

As cápsulas de Zokinvy 50 mg são cápsulas amarelas opacas, marcadas com «LNF» e «50» a tinta preta.

As cápsulas de Zokinvy de 75 mg são cápsulas cor-de-laranja claro opacas, marcadas com «LNF» e «75» a tinta preta.

A embalagem do frasco contém 30 cápsulas e um dessecante. O dessecante está contido numa lata e esta lata está incluída no frasco que contém as cápsulas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

EigerBio Europe Ltd.

1 Castlewood Avenue

Rathmines, D06 H685, Irlanda

Fabricante

ABF Pharmaceutical Services GmbH

Brunner Straße 63/18-19

A-1230 Viena

Áustria

Sciensus International B.V.

Bijsterhuizen 3142

6604 LV, Wijchen

Holanda

Este folheto foi revisto pela última vez em MÊS ANO

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais».

Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar todos os anos qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado, se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da Internet sobre doenças raras e tratamentos.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos.