

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zokinvy 50 mg capsule

Zokinvy 75 mg capsule

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Zokinvy 50 mg capsule

Fiecare capsulă conține lonafarnib 50 mg.

Zokinvy 75 mg capsule

Fiecare capsulă conține lonafarnib 75 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Zokinvy 50 mg capsule

Capsulă de mărimea 4 (5 mm x 14 mm), de culoare galben opac, pe care este inscripționat „LNF” și „50” cu negru.

Zokinvy 75 mg capsule

Capsulă de mărimea 3 (6 mm x 16 mm), opacă, de culoare portocaliu deschis, pe care este inscripționat „LNF” și „75” cu negru.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Zokinvy este indicat în tratamentul pacienților cu vârsta de 12 luni și peste cu diagnostic confirmat genetic de sindrom Hutchinson-Gilford (progeria) sau de laminopatie progeroidă cu deficit de procesare asociată cu o mutație *LMNA* heterozigotă cu acumulare de proteine asemănătoare progerinei sau cu o mutație *ZMPSTE24* heterozigotă compusă.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu sindroame progeroide confirmate genetic sau al pacienților cu sindroame metabolice genetice rare.

Doze

### Doza inițială

În toate indicațiile, doza inițială recomandată este de 115 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe zi. Pentru a calcula suprafața corporală în vederea dozării trebuie utilizată formula lui Du Bois, care a fost utilizată în studiile clinice. Totalul dozelor zilnice trebuie rotunjite la cea mai apropiată treaptă de 25 mg și împărțite în două doze egale sau aproape egale (vezi Tabelul 1). Dozele trebuie luate la interval de aproximativ 12 ore (dimineța și seara).

**Tabelul 1: Doza inițială recomandată și schema de administrare pentru doza de 115 mg/m<sup>2</sup> în funcție de suprafața corporală**

Suprafața corporală (m <sup>2</sup> )	Doza zilnică totală, rotunjită la cea mai apropiată treaptă de 25 mg	Numărul de capsule pentru doza de dimineață		Numărul de capsule pentru doza de seară	
		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	

\* La pacienții cu suprafața corporală de la 0,30 m<sup>2</sup> până la 0,38 m<sup>2</sup>, conținutul unei capsule de 75 mg trebuie amestecat cu 10 ml de suc de portocale. Jumătate din amestec (5 ml) este echivalent cu o doză de 37,5 mg de lonafarnib. Această doză va fi preparată și consumată de două ori pe zi (vezi pct. 6.6).

### Doza de întreținere

După 4 luni de tratament cu doza inițială de 115 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe zi, doza trebuie mărită la doza de întreținere de 150 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe zi (dimineța și seara). Totalul dozelor zilnice trebuie rotunjite la cea mai apropiată treaptă de 25 mg și împărțite în două doze egale sau aproape egale (vezi tabelul 2).

**Tabelul 2: Doza de întreținere recomandată și schema de administrare pentru doza de 150 mg/m<sup>2</sup> în funcție de suprafața corporală**

Suprafața corporală (m <sup>2</sup> )	Doza zilnică totală, rotunjită la cea mai apropiată treaptă de 25 mg	Numărul de capsule pentru doza de dimineață		Numărul de capsule pentru doza de seară	
		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

### Doză omisă

Dacă se omite o doză, aceasta trebuie luată cât mai curând, cu până la 8 ore înainte de următoarea doză programată, în timpul mesei. Dacă rămân mai puțin de 8 ore înainte de următoarea doză programată, se trece peste doza omisă, iar schema terapeutică trebuie reluată cu următoarea doză programată.

*Pacienți cărora li se administrează doza inițială de 115 mg/m<sup>2</sup> cu o suprafață corporală de la 0,30 m<sup>2</sup> până la 0,38 m<sup>2</sup>*

Pacienților va trebui să li se administreze o doză zilnică de 75 mg (37,5 mg de două ori pe zi). Conținutul unei capsule de lonafarnib 75 mg trebuie amestecat cu 10 ml de suc de portocale. Se va consuma numai jumătate din amestecul de 10-ml (vezi pct. 6.6).

*Ajustarea dozei la pacienții cu vărsături și/sau diaree persistentă care provoacă deshidratare sau pierdere în greutate*

La pacienții cărora li s-a administrat o doză mai mare de 150 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe zi și care au episoade repetate de vărsături și/sau diaree care au ca rezultat deshidratare sau scădere în greutate (vezi pct. 4.4), doza poate fi redusă la doza inițială de 115 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe zi. Toate dozele zilnice trebuie rotunjite la cea mai apropiată treaptă de 25 mg și împărțite în două doze egale sau aproape egale (vezi tabelul 1).

*Prevenirea sau tratamentul vărsăturilor și/sau diareii care duc la deshidratare sau pierdere în greutate*

Se poate avea în vedere prevenirea sau tratamentul vărsăturilor și/sau diareii cu medicamente antiemetice și/sau antidiareice (vezi pct. 4.4).

*Ajustarea dozei la pacienții care iau deja un inhibitor moderat al CYP3A (vezi pct. 4.5)*

Când se adaugă lonafarnib la o schemă de tratament existentă, care conține un inhibitor moderat al CYP3A, o doză inițială mai mică de lonafarnib ar putea fi rezonabilă. Dacă administrarea concomitentă a inhibitorului moderat al CYP3A va fi încetată, doza de lonafarnib poate fi crescută (doză bazată pe suprafața corporală).

*Ajustarea dozei la pacienții cu polimorfisme disfuncționale cunoscute ale CYP3A4*

Doza zilnică de lonafarnib a pacientului trebuie redusă cu 50%, iar doza zilnică redusă trebuie împărțită în două doze egale. Fiecare doză trebuie rotunjită la cea mai apropiată treaptă de 25 mg. Regimul de dozare va fi de 25 mg de două ori pe zi, 50 mg de două ori pe zi sau 75 mg de două ori pe zi. Pacienții cărora li s-a administrat o doză zilnică redusă de 50 mg (25 mg de două ori pe zi) trebuie să amestece conținutul unei capsule de lonafarnib 50 mg cu 10 ml de suc de portocale pentru a obține doza corectă. Se va consuma numai jumătate (5 ml) din amestecul de 10-ml (vezi pct. 6.6). Se recomandă monitorizarea intervalului QTc.

*Ajustarea dozei la pacienții care necesită administrarea parenterală a midazolamului pentru o procedură chirurgicală*

Este contraindicată administrarea concomitentă a midazolamului (vezi pct. 4.3 și 4.5). Pacienții care necesită administrarea parenterală a midazolamului pentru o procedură chirurgicală trebuie să întrerupă administrarea lonafarnib cu 14 zile înainte și 2 zile după administrarea midazolamului.

*Interacțiuni specifice cu alimente și băuturi*

Lonafarnibul nu se administrează împreună cu alimente sau sucuri care conțin grepfrut, merișoare, rodii sau portocale de Sevilla (*de exemplu*, marmeladă de portocale), numite și portocale acre sau amare (vezi pct. 4.5). Administrarea de lonafarnib împreună cu alimente sau băuturi care conțin aceste fructe sau sucuri de fructe poate intensifica reacțiile adverse asociate cu lonafarnib.

### Grupe speciale de pacienți

*Pacienți cu insuficiență hepatică*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A sau, respectiv, B conform clasificării Child-Pugh). Lonafarnibul este contraindicat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

*Pacienți cu insuficiență renală*

Lonafarnibul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală. Deoarece lonafarnibul și metabolitul HM21 se excretă doar într-o măsură limitată prin urină, nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Dozele sunt aceleași la adulți și la copii cu vârsta de cel puțin 12 luni.

Siguranța și eficacitatea lonafarnibului la copii cu vârsta sub 12 luni nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 5.1).

#### Mod de administrare

Lonafarnibul este destinat administrării orale. Capsulele trebuie înghițite întregi. Capsula nu trebuie mestecată. Fiecare doză se ia cu alimente.

Pentru pacienții care nu pot înghiți capsula întreagă, la pct. 6.6 sunt furnizate instrucțiuni privind amestecarea conținutului capsulei cu suc de portocale.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare alt membru al clasei farnesiltransferazei sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă de medicamente metabolizate predominant de CYP3A4, de exemplu midazolam, atorvastatină, lovastatină și simvastatină (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5).

Pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) (vezi pct. 5.2).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Vârsta la începutul tratamentului

Tratamentul cu lonafarnib trebuie inițiat imediat ce s-a stabilit diagnosticul. Datele clinice indică faptul că beneficiul așteptat privind supraviețuirea al tratamentului cu lonafarnib la pacienții cu sindrom Hutchinson-Gilford (progeria) (HGPS) care au început tratamentul la vârsta de 10 ani sau peste este mai mic decât la cei care au început la o vârstă mai mică (vezi pct. 5.1).

Inițierea tratamentului cu lonafarnib la pacienții mai în vârstă trebuie evaluată comparativ cu reacțiile adverse (*de exemplu*, vărsături, greață și diaree) în primele câteva luni de tratament.

#### Reacții adverse gastrointestinale și deshidratare

Au fost raportate anomalii ale electroliților (hipermagneziemie, hipokaliemie, hiponatremie) (vezi pct. 4.8). Severitatea reacțiilor adverse gastrointestinale, în special în primele 4 luni de tratament, trebuie monitorizată cu atenție. Când apar reacții adverse gastrointestinale, monitorizarea greutății pacientului, a consumului caloric și a volumului de lichide trebuie efectuată periodic. În unele cazuri, diareea persistentă poate duce la hipovolemie, care trebuie tratată prin perfuzie sau pe cale orală.

Pacienții care au prezentat diaree și li s-a administrat ca antidiareice loperamidă trebuie monitorizați pentru reacțiile adverse asociate cu creșterea expunerii la loperamidă (vezi pct. 4.5).

#### Pacienți care necesită midazolam administrat pe cale parenterală pentru o procedură chirurgicală

Administrarea concomitentă de lonafarnib și midazolam este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.5) din cauza riscului crescut de sedare extremă și de deprimare respiratorie. La pacienții care necesită

midazolam ca o componentă a anesteziei pentru o procedură chirurgicală, tratamentul cu lonafarnib trebuie întrerupt cu 14 zile înainte și cu 2 zile după administrarea de midazolam parenteral.

#### Funcție hepatică anormală

S-a raportat creșterea valorilor enzimelor hepatice, cum sunt aspartat-aminotransferaza sau alanin-aminotransferaza (vezi pct. 4.8). Semnele și simptomele de reducere a funcției hepatice trebuie evaluate constant. Funcția hepatică trebuie evaluată anual sau la debutul semnelor sau simptomelor noi sau agravate de disfuncție hepatică.

#### Nefrotoxicitate

Lonafarnibul a cauzat nefrotoxicitate la șobolani, prin modificări ale analizelor de chimie clinică și de urină, la niveluri de expunere plasmatică aproximativ egale cu doza umană (vezi pct. 5.3). Semnele și simptomele de insuficiență renală trebuie evaluate constant. Funcția renală trebuie măsurată anual sau la debutul semnelor sau simptomelor noi sau agravate asociate cu disfuncția renală.

#### Toxicitatea retiniană

Lonafarnibul a determinat scăderea acuității vizuale dependente de bastonașe în lumină slabă, la maimuțe la expuneri plasmatice similare cu doza administrată la om (vezi pct. 5.3). În timpul terapiei, o evaluare oftalmologică trebuie efectuată anual și la apariția de noi tulburări de vedere.

#### Utilizarea concomitentă de inductori moderati și puternici ai CYP3A

Utilizarea concomitentă de inductori moderati și puternici ai CYP3A poate reduce eficacitatea lonafarnibului și trebuie evitați (vezi pct. 4.5).

#### Utilizarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A

Utilizarea concomitentă a lonafarnibului și a inhibitorilor puternici ai CYP3A este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.5).

#### Utilizarea concomitentă a inductorilor slabi ai CYP3A

Utilizarea concomitentă a inductorilor slabi ai CYP3A poate reduce eficacitatea lonafarnibului și trebuie evitată. Dacă utilizarea lor nu poate fi evitată, nu este necesară ajustarea dozei de lonafarnib (vezi pct. 4.5).

#### Subiecți cu polimorfisme disfuncționale cunoscute ale CYP3A4

Subiecții cu polimorfism disfuncțional cunoscut al CYP3A4 trebuie să înceapă terapia cu 50% din doza indicată. Este necesară monitorizarea QTc (vezi pct. 4.2 și 4.5).

#### Alte sindroame progeroide

Se presupune că lonafarnibul nu este eficace în tratamentul sindroamelor progeroide cauzate de alte mutații ale genelor în afară de *LMNA* sau *ZMPSTE24* și laminopatii care nu sunt asociate cu acumularea de proteine asemănătoare progerinei. Se preconizează că lonafarnibul nu va fi eficace în tratamentul următoarelor sindroame progeroide: sindrom Werner, sindrom Bloom, sindrom Rothmund–Thomson, sindrom Cockayne, xeroderma pigmentosum, tricotiodistrofie și ataxie-telangiectazie.

#### Excipienți cu efect cunoscut

Zokinvy conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu pe doză, ceea ce înseamnă că, practic, nu conține sodiu.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Lonafarnibul este metabolizat prin CYP3A4 și 3A5 și este, de asemenea, cunoscut drept un inhibitor moderat al CYP3A4. Prin urmare, își autoinhibă metabolismul. Are loc o creștere de aproximativ 4 ori a valorii  $C_{max}$  după doze multiple de lonafarnib (75 mg de două ori pe zi timp de 6 zile) față de doza unică de lonafarnib (75 mg). Pe baza valorilor  $C_{max}$  și ASC, a fost evidentă o acumulare a substanței active la starea de echilibru. Același lucru s-a întâmplat și pentru metabolitul principal al lonafarnibului, dar cu o amplitudine redusă.

### **Efectul altor medicamente asupra lonafarnib**

#### **Inhibitori puternici ai CYP3A**

Când lonafarnibul a fost administrat concomitent cu ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A, la subiecți adulți sănătoși, ketoconazolul (200 mg pentru 5 doze) a mărit  $C_{max}$  asociat lonafarnibului (în doză unică de 50 mg) de 3,7 ori și ASC-ul de 5,3 ori. Acest lucru poate duce la un risc crescut de reacții adverse. Prin urmare, este contraindicată administrarea concomitentă a lonafarnibului cu inhibitori puternici ai CYP3A (vezi pct. 4.3).

#### **Inhibitori moderati ai CYP3A**

Când fluconazolul (200 mg o dată pe zi timp de 4 zile), un inhibitor moderat al CYP3A4, este adăugat la o schemă cu doze multiple de lonafarnib (75 mg de două ori pe zi timp de 6 zile, apoi este administrat concomitent cu fluconazol timp de 4 zile), diferențele dintre expunerile la lonafarnib nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic (nicio modificare a valorii  $C_{max}$  și o scădere de 1,2 ori a ASC). Nu se observă nicio inhibare suplimentară în afară de efectul autoinhibitor după doze multiple de lonafarnib, la adăugarea inhibitorului moderat al CYP3A4, fluconazol, la schemă. Cu toate acestea, adăugarea lonafarnibului la o schemă existentă care conține un inhibitor moderat al CYP3A necesită prudență, iar o doză inițială mai mică ar putea fi rezonabilă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### **Inhibitori slabi ai CYP3A**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu un inhibitor slab al CYP3A. Nu se consideră necesară ajustarea dozei; totuși, dacă administrarea concomitentă a unui inhibitor slab al CYP3A induce o toxicitate persistentă, doza de lonafarnib trebuie redusă cu 50% și se recomandă monitorizarea intervalului QTc (vezi pct. 4.2 și 6.6).

#### **Inductori puternici ai CYP3A**

Administrarea concomitentă a unei doze orale unice de 50 mg lonafarnib (în asociere cu o doză orală unică de 100 mg ritonavir) după 600 mg rifampicină, administrată o dată pe zi timp de 8 zile, a determinat reducerea de 12,5 ori a  $C_{max}$  de lonafarnib, iar ASC-ul a fost redus de 50 ori comparativ cu administrarea rifampicinei în monoterapie la subiecți adulți sănătoși. Nu sunt disponibile date privind eficacitatea care să demonstreze că lonafarnibul rămâne eficient când este administrat concomitent cu un inductor puternic al CYP3A. Prin urmare, trebuie evitată administrarea concomitentă de lonafarnib cu un inductor puternic al CYP3A și trebuie căutate alternative terapeutice (vezi pct. 4.4).

#### **Inductori moderati ai CYP3A**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu un inductor moderat al CYP3A. Nu sunt disponibile date privind eficacitatea, care să demonstreze că lonafarnibul rămâne eficient când este administrat concomitent cu un inductor moderat al CYP3A. Prin urmare, trebuie evitată administrarea concomitentă de lonafarnib cu un inductor moderat al CYP3A și trebuie căutate alternative terapeutice (vezi pct. 4.4).

### Inductori slabi ai CYP3A

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu un inductor slab al CYP3A. Nu sunt disponibile date privind eficacitatea, care să demonstreze că lonafarnibul rămâne eficace când este administrat concomitent cu un inductor slab al CYP3A. Prin urmare, trebuie evitată administrarea concomitentă de lonafarnib cu un inductor slab al CYP3A și trebuie căutate alternative terapeutice (vezi pct. 4.2 și 4.4). Dacă administrarea concomitentă cu un inductor slab al CYP3A nu poate fi evitată, trebuie menținută doza curentă de lonafarnib. Dacă pacientul nu a fost încă trecut la doza de întreținere de 150 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe zi, trebuie menținută schema de creștere programată a dozei.

### Alimente și sucuri care afectează metabolizarea lonafarnib

Grepfrutul, merișoarele, rodiile și portocalele de Sevilla (*de exemplu*, marmeladă de portocale), numite și portocale acre sau amare, inhibă sistemul CYP3A. Trebuie evitată ingestia de alimente sau sucuri care conțin aceste fructe în timpul administrării de lonafarnib (vezi pct. 4.2).

### Efectul lonafarnibului asupra altor medicamente

#### Substraturi ale CYP3A4

Lonafarnibul este un inhibitor al CYP3A4. Când lonafarnibul a fost administrat concomitent cu midazolam, un substrat al CYP3A4, la subiecți adulți sănătoși, lonafarnibul în doze multiple (100 mg de două ori pe zi timp de 5 zile consecutive) a crescut valoarea C<sub>max</sub> a midazolamului (doză unică orală de 3 mg) de 2,8 ori și ASC-ul de 7,4 ori. Așadar, această interacțiune mărește riscul de sedare extremă și de deprimare respiratorie. Prin urmare, utilizarea concomitentă de lonafarnib și midazolam este contraindicată (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu inhibitorii HMG-CoA reductazei. Inhibitorii HMG-CoA reductazei, atorvastatină, lovastatină și simvastatină, depind toți de CYP3A pentru metabolism. Lonafarnibul este un inhibitor CYP3A puternic *in vivo* pe baza mecanismului și, atunci când este administrat concomitent cu atorvastatină, lovastatină sau simvastatină, este de așteptat să crească concentrațiile plasmatiche ale acestor statine. Acest lucru duce la creșterea riscului de miopatie, inclusiv rhabdomioliză. Prin urmare, este contraindicată utilizarea concomitentă de lonafarnib și atorvastatină, lovastatină și simvastatină (vezi pct. 4.3).

#### Loperamidă

Când lonafarnibul s-a administrat concomitent cu loperamidă la subiecți adulți sănătoși, doza multiplă de lonafarnib (100 mg de două ori pe zi timp de 5 zile consecutive) a mărit C<sub>max</sub> (doză orală unică de 2 mg) de 3,1 ori și ASC-ul de 4,0 ori. Doza de loperamidă nu trebuie să depășească 1 mg pe zi (vezi pct. 4.4). În cazul în care se administrează mai mult de 1 mg de loperamidă pe zi, doza trebuie mărită lent cu precauție, după cum este necesar, pentru tratarea diareii.

#### Substraturi ale CYP2C19

Când lonafarnib a fost administrat concomitent cu omeprazol substrat CYP2C19 la subiecți adulți sănătoși, doza repetată de lonafarnib (75 mg de două ori pe zi timp de 5 zile consecutive) a mărit C<sub>max</sub> a omeprazolului (doză orală unică de 40 mg) cu 28% și ASC-ul cu 60%. Pacienții cărora li se administrează medicamente care sunt substraturi ale CYP2C19 trebuie monitorizați în această perioadă pentru depistarea eventualelor reacții adverse, cu efectuarea de ajustări ale dozei în funcție de necesități.

#### MATE1 și MATE2-K

Pe baza datelor *in vitro*, lonafarnibul este un inhibitor MATE1/MATE2-K la concentrații sistemice maxime semnificative clinic și ar putea precipita o interacțiune relevantă clinic. În prezent, singurul substrat al MATE1/MATE2-K relevant clinic identificat este metformina. Trebuie evitată



administrarea concomitentă de metformină și lonafarnib. Dacă este necesară metformina, medicii trebuie să monitorizeze atent pacientul pentru interacțiunile cu lonafarnib.

### Substraturi ale glicoproteinei P

Când lonafarnib a fost administrat concomitent cu fexofenadină, substrat al glicoproteinei P, la subiecți adulți sănătoși, doze multiple de lonafarnib (100 mg de două ori pe zi timp de 5 zile consecutive) au mărit  $C_{max}$  a fexofenadinei (o singură doză orală de 180 mg) cu 21% și ASC-ul cu 24%. Când lonafarnibul se administrează concomitent cu substraturi ale glicoproteinei P (*de exemplu*, digoxină, dabigatran), caz în care modificări minime ale concentrației pot duce la toxicități grave sau care pun în pericol viața, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția reacțiilor adverse și trebuie redusă doza substratului glicoproteinei P, în conformitate cu informațiile aprobate despre medicament.

### Substraturi ale OCT1

Studiile *in vitro* indică faptul că lonafarnibul este un inhibitor al OCT1 în concentrații sistemice semnificative clinic. Cu toate acestea, în prezent nu se cunoaște semnificația clinică.

### Contraceptive orale

Nu au existat studii care să evalueze interacțiunea dintre lonafarnib și un contraceptiv oral administrat concomitent. Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Zokinvy și cel puțin 1 săptămână după administrarea dozei finale (vezi pct. 4.6).

### Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femei aflate la vârstă fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Zokinvy și cel puțin 1 săptămână după administrarea dozei finale. Bărbații care au parteneri aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Zokinvy și timp de cel puțin 3 luni după doza finală.

Nu au fost studiate efectele Zokinvy asupra medicamentelor contraceptive de tip glucocorticoizi. Dacă se utilizează glucocorticoizi sistemici pentru contracepție, trebuie adăugată o metodă de tip barieră.

### Sarcină

Datele provenite din utilizarea lonafarnibului la femei gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile pe animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Lonafarnibul nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârstă fertilă care nu folosesc metode contraceptive.

### Alăptarea

Nu se știe dacă lonafarnibul se excretă în laptele uman. Studiile pe animale au demonstrat excreția lonafarnibului în lapte (pentru detalii, vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu lonafarnib, ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului pentru femeie.

### Fertilitatea

Nu există date privind efectele lonafarnibului asupra fertilității la om. În studiile pe animale, lonafarnibul a determinat modificări ale tracturilor și resorbțiilor reproductive masculine și feminine (vezi pct. 5.3). În prezent, nu se cunoaște efectul potențial al lonafarnibului asupra fertilității la om.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Lonafarnibul are o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Este posibil să apară oboseală după administrarea lonafarnib (vezi pct. 4.8).

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse care apar cel mai frecvent sunt: vărsături (86 %), diaree (78 %), creșterea valorilor aspartat-aminotransferazei (64 %), creșterea valorilor alanin-aminotransferazei (50 %), scăderea apetitului alimentar (41 %), greață (38 %), durere abdominală (35 %), fatigabilitate (29 %), scădere în greutate (27 %), constipație (18 %) și infecție a căilor respiratorii superioare (11 %). Majoritatea reacțiilor adverse au apărut în primele 4 săptămâni după inițierea tratamentului și, în general, s-au diminuat constant odată cu creșterea duratei tratamentului.

Cele mai grave reacții adverse sunt creșterea valorilor alanin aminotransferazei (3,6 %), creșterea valorilor aspartat aminotransferazei (3,6 %), ischemie cerebrală (3,2 %), pirexie (1,6 %) și deshidratare (1,6 %).

##### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse care apar în studiile clinice sunt prezentate în Tabelul 3 clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de termenul preferat. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare categorie de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței pe clase de aparate, sisteme și organe.

**Tabelul 3: Reacții adverse**

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>
Infecții și infestări	Infecție a căilor respiratorii superioare	Infecție Rinită Gastroenterită Gripă Pustule orale Abces perirectal Pneumonie Sinuzită
Tulburări hematologice și limfatice	Valori scăzute ale hemoglobinei	Scăderea numărului de leucocite
Tulburări metabolice și de nutriție	Scăderea apetitului alimentar Scădere în greutate	Deshidratare Hipermagneziemie Hipokaliemie Hipoalbuminemie Hiponatremie
Tulburări psihice		Dispoziție depresivă
Tulburări ale sistemului nervos		Ischemie cerebrală Cefalee Amețeli Parestezie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse Epistaxis Dureri laringiene/orofaringiene Congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături Diaree Greață Durere abdominală <sup>a</sup> Constipație	Flatulență Colită Dispepsie Gastrită Hemoragie gastrointestinală inferioară
Tulburări hepatobiliare	Aspartataminotransferaza crescută Alaninaminotransferaza crescută Scăderea bicarbonatului din sânge	Scăderea creatininei serice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie Prurit Uscăciune a pielii Hiperpigmentarea pielii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dureri musculo-scheletice Dorsalgie Dureri la nivelul extremităților
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Febră Dureri toracice Frisoane
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Fracturi dentare

<sup>a</sup> Durerea abdominală include durerea abdominală și durerea în etajul abdominal superior

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Reacții adverse gastro-intestinale*

Reacțiile adverse gastrointestinale (vărsături [85,7 %], diaree [77,8 %], greață [38,1 %]) au fost cele mai frecvente reacții adverse raportate. Dintre pacienții cu vărsături asociate tratamentului,

29 (53,7 %) au avut vărsături de gradul 1 (care nu necesită intervenție), iar 25 (46,3 %) au avut vărsături de gradul 2 (au necesitat hidratare intravenoasă în ambulatoriu; este necesară intervenția medicală). Dintre acești pacienți cu greață asociată tratamentului, 23 (95,8 %) au avut stări de greață de gradul 1 (definită ca pierderea poftei de mâncare fără modificarea obiceiurilor alimentare), iar 1 (4,2 %) pacient a avut stări de greață de gradul 2 (alimentarea orală a scăzut fără pierdere în greutate, deshidratare sau malnutriție). În primele 4 luni de tratament cu ProLon1, 19 (67,9%) pacienți au avut vărsături și 10 (35,7%) pacienți au avut stări de greață. Până la încheierea tratamentului, 4 pacienți (14,3 %) au necesitat antiemetice sau medicamente pentru combaterea stării de greață (vezi pct. 4.4). În total, 4 pacienți au oprit tratamentul, în principal din cauza grețurilor sau vărsăturilor.

Majoritatea pacienților cu diaree asociată tratamentului (aproximativ 94 %) au prezentat diaree ușoară sau moderată; 38 (77,6 %) au raportat diaree de gradul 1 (definită ca o creștere cu mai puțin de 4 scaune pe zi față de nivelul de referință), iar 8 (16,3 %) au raportat diaree de gradul 2 asociată tratamentului (definită ca o creștere cu 4 până la 6 scaune pe zi față de nivelul de referință; limitarea activităților obișnuite ale vieții zilnice). Trei pacienți (6,1 %) au raportat diaree de gradul 3 (definită ca o creștere cu 7 sau mai multe scaune pe zi față de nivelul de referință; este indicată spitalizarea; o creștere severă a debitului evacuărilor comparativ cu nivelul de referință; limitarea activităților de autoîngrijire ale vieții zilnice). În primele 4 luni de tratament cu ProLon1, 23 de pacienți (82,1%) au avut diaree; până la sfârșitul tratamentului, 3 pacienți (10,7%) au avut diaree. Doisprezece pacienți (42,9 %) au fost tratați cu loperamidă.

#### *Anomalii electrolitice*

Anomaliile electrolitice (hipermagneziemie, hipokaliemie, hiponatremie) s-au manifestat la 4 pacienți (6,3 %). Din cei 2 pacienți care au prezentat hipermagneziemie, 2 pacienți (100 %) au prezentat hipermagneziemie de gradul 1 [definită ca > limita superioară a valorilor normale [LSVN] până la 3,0 mg/dl; >LSVN până la 1,23 mmol/l). Din cei 2 pacienți care au prezentat hipokaliemie, 1 pacient (50 %) a avut hipokaliemie de gradul 1 [definită ca < limita inferioară a valorilor normale [LIVN] până la 3,0 mmol/l), iar 1 pacient (50 %) a avut hipokaliemie de gradul 3 (definită ca < 3,0 până la 2,5 mmol/l; a fost indicată spitalizarea). Din 1 pacient care a prezentat hiponatremie, 1 pacient (100%) a avut hiponatremie de Gradul 1 (definită ca < LIVN până la 130 mmol/l). Deshidratarea a fost prezentă la 3 pacienți (4,8 %). Din cei 3 pacienți care au prezentat deshidratare, 1 pacient (33,3 %) a prezentat deshidratare de gradul 1 (definită ca creșterea numărului de lichide orale indicate, mucoase uscate, diminuarea turgescenței pielii) și 2 pacienți (66,7 %) au prezentat deshidratare de gradul 2 (definită prin indicația administrării de lichide intravenoase).

#### *Creșteri ale valorilor aminotransferazelor*

Creșterea valorilor alanin-aminotransferazei a fost înregistrată la 14 pacienți (50,0% din pacienți) aflați în tratament cu ProLon1. Dintre pacienții cu valori crescute ale alanin-aminotransferazei, 11 pacienți (78,6 %) au prezentat o creștere de gradul 1 (definită prin valori mai mari decât LSVN până la de 3,0 ori LSVN dacă nivelul inițial de referință este normal), 1 pacient (7,1 %) a prezentat o creștere de gradul 2 (definită prin >3,0 până la 5,0 ori LSVN dacă nivelul inițial de referință este normal), iar 2 pacienți (14,3 %) au prezentat o creștere de gradul 3 (definită prin >5,0 până la 20,0 x LSVN dacă nivelul inițial de referință este normal; >5,0 până la 20,0 x LSVN dacă nivelul inițial de referință este anormal).

Creșterea valorilor aspartat aminotransferazei a fost înregistrată la 18 pacienți (64,3%) aflați în tratament cu ProLon1. Dintre acești pacienți, 17 (94,4 %) au prezentat o creștere de gradul 1 (definită ca mai mare decât LSVN până la de 3,0 ori dacă nivelul de referință este normal; de 1,5 până la 3,0 ori nivelul de referință dacă nivelul de referință ar fi anormal) și 1 pacient (de 5,6 %) a prezentat o creștere de gradul 3 (definită ca > 5,0 până la de 20,0 x LSVN dacă nivelul de referință este normal; > 5,0 până la de 20,0 x nivelul de referință dacă nivelul de referință este anormal).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj acut, se recomandă asistență medicală de susținere în funcție de indicațiile clinice, inclusiv înlocuirea lichidelor, pentru a evita dezechilibrul electrolitic și monitorizarea atentă a semnelor vitale. Nu există antidot pentru tratarea supradozei de lonafarnib.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, Diferite medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, codul ATC: A16AX20

#### Mecanism de acțiune

Lonafarnib este un agent de modificare a bolii care previne farnezilarea, reducând astfel acumularea de progerină aberantă și de proteine asemănătoare progerinei în membrana nucleară internă a celulei. Aceasta are ca rezultat menținerea integrității celulare și a funcției normale. Acumularea de progerină și de proteine similare progerinei în celulele din pereții vaselor mari de sânge cauzează inflamație și fibroză.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța clinică a lonafarnibului au fost evaluate în două studii de fază 2 (ProLon1 și ProLon2). Ambele studii au fost studii monocentrice, cu medicație cunoscută, cu un singur grup, care au evaluat eficacitatea și siguranța lonafarnibului la pacienții cu SHG confirmat din punct de vedere genetic sau cu laminopatie progeroidă cu deficit de procesare. Analiza a fost efectuată prin combinarea studiilor într-o analiză combinată pentru a evalua diferențele de supraviețuire între pacienții cu SHG tratați cu lonafarnib și cei care nu au mai fost tratați anterior cu lonafarnib. Analizele privind supraviețuirea au fost efectuate la 1, 2 și 3 ani, pe baza perioadei de monoterapie cu lonafarnib, fie în ProLon1, fie în ProLon2 și utilizând starea vitală de la 1 august 2021, numită și ultima monitorizare.

În ProLon1 au existat 28 de pacienți (26 de pacienți cu SHG clasic, 1 pacient cu SHG non-clasic și 1 pacient cu laminopatie progeroidă cu mutație heterozigotă *LMNA* cu acumulare de proteine asemănătoare progerinei). Pacienții au primit lonafarnib timp de 24 până la 30 de luni. Pacienții au inițiat tratamentul cu lonafarnib 115 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe zi. După 4 luni de tratament, pacienții care tolerau tratamentul au avut o creștere a dozei la 150 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe zi. Din cei 28 de pacienți tratați, în evaluarea supraviețuirii au fost incluși 27 de pacienți cu SHG (16 femei, 11 bărbați). Vârsta medie la inițierea tratamentului pentru cei 27 de pacienți a fost de 7,5 ani (interval: 3 – 16 ani). La începutul studiului, toți pacienții aveau sub 18 ani.

În ProLon2 au existat 35 de pacienți (34 de pacienți cu SHG clasic și 1 pacient cu SHG non-clasic). Pacienții au primit lonafarnib timp de 12-36 de luni. Pacienții au fost tratați cu lonafarnib 150 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe zi. Toți cei 35 de pacienți tratați au fost incluși în evaluarea supraviețuirii. Vârsta mediană la inițierea tratamentului a fost de 6,0 ani (interval: 2 – 17 ani). La începutul studiului, toți pacienții aveau sub 18 ani.

Din cei 63 de pacienți din ProLon1 și ProLon2, 15 (24%) au necesitat o formă de ajustare a dozei. Unui pacient (2 %) i-a fost oprită administrarea, la 11 pacienți (17 %) a fost întreruptă, iar la 3 pacienți (5 %) s-a redus doza. Pentru 10 pacienți (10/63, 16 %), măsurile luate au fost asociate cu o tulburare gastrointestinală, un efect secundar cunoscut și frecvent al lonafarnibului.

Analiza retrospectivă a supraviețuirii pe 3 ani s-a bazat pe datele privind mortalitatea obținute de la 62 de pacienți cu SHG (27 de pacienți netratați anterior în studiul ProLon1 și 35 de pacienți netratați anterior în studiul ProLon2) tratați cu lonafarnib în monoterapie, precum și pe datele de la pacienți similari, netratați, dintr-o cohortă de antecedente naturale separată.

Durata medie de viață a pacienților cu SHG tratați cu lonafarnib a crescut în medie cu 0,44 până la 0,47 ani (cu și, respectiv, fără ajustarea în funcție de vârstă la începutul tratamentului) în primii 3 ani de monitorizare. Din cauza incertitudinilor datelor disponibile, această perioadă ar putea fi însă mai mică, și anume de 2,4 luni.

La ultima perioadă de monitorizare (*adică*, 1 august 2021), durata medie de viață a pacienților cu SHG tratați cu lonafarnib a crescut în medie cu 4,3 ani. Având în vedere informațiile limitate din seturile de date, această perioadă ar putea fi mai mică, și anume de 2,6 ani. Rezultatele din ultima perioadă de monitorizare trebuie interpretate cu precauție deoarece pacienții au urmat tratamente suplimentare (potențial benefice).

Rezumatul analizei ratei de supraviețuire este prezentat în tabelul 4.

**Tabelul 4: Rezumatul analizei privind supraviețuirea pentru pacienții cu sindrom Hutchinson-Gilford progeria (grupul tratat cu lonafarnib față de cohorta naturală externă din antecedente)**

	Diferența în TMSR* în ani (ÎI 95 %)	Grad de risc* (ÎI 95 %)
Monitorizare la 3 ani	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
Ultima monitorizare (1 august 2021)	4,338 (2,551, 6,126) P1+P2	0,28 (0,154, 0,521) P1+P2
Monitorizare la 2 ani	0,237 (0,074, 0,401) P1+P2	0,29 (0,097, 0,838) P1+P2
Monitorizare la 1 an	0,094 (0,034, 0,154) P1+P2	0,20 (0,054, 0,732) P1+P2

ÎI = interval de încredere; P1 = ProLon1; P2 = ProLon2; TMSR = timp mediu de supraviețuire restricționat

Au existat 27 de pacienți în ProLon1 și 35 de pacienți în ProLon2.

\* Estimările se bazează pe corelare după cum urmează: pentru fiecare pacient cărui i s-a administrat lonafarnib a fost selectat un pacient netratat, de același sex și cu aceleași caracteristici. Pacienții cu lonafarnib au fost aranjați secvențial de la pacienții cu lonafarnib mai în vârstă la cei mai tineri. Vârsta la începutul tratamentului pentru pacientul netratat din cadrul unei perechi corespondente a fost stabilită la cea a pacientului care a primit lonafarnib. Dacă un pacient netratat a avut o monitorizare mai lungă decât pacientul tratat cu lonafarnib într-o pereche corespondentă, atunci această monitorizare a fost controlată cu durata de monitorizare a pacientului tratat cu lonafarnib. Analiza de regresie pentru TMSR și regresia Cox pentru gradul de risc au avut sexul și continentul ca factori de stratificare și vârsta la începutul tratamentului ca covariabilă.

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Nu s-a evaluat biodisponibilitatea absolută. Lonafarnibul se absoarbe pe cale orală. Timpul median până la atingerea concentrației maxime ( $t_{max}$ ) a fost de 2-4 ore. După administrarea de doze multiple de lonafarnib (100 mg de două ori pe zi timp de 5 zile) la voluntari sănătoși, concentrația maximă medie a fost de 964 ng/ml, observată la un timp mediu de 4 ore (interval de 2-5 ore).

La voluntarii sănătoși, expunerea după o doză orală unică de 75 mg lonafarnib administrată sub formă de capsulă intactă a fost comparată cu expunerea după o doză orală unică de 75 mg, conținutul capsulei fiind amestecat cu suc de portocale (pentru instrucțiuni privind amestecarea conținutului capsulei cu suc de portocale, vezi pct. 6.6). Când conținutul capsulei a fost amestecat cu suc de portocale,  $C_{max}$  al lonafarnibului a scăzut cu 9%, iar ASC-ul a scăzut cu 8% față de administrarea în capsulă intactă.

La voluntarii sănătoși, după o doză orală unică de 100 mg lonafarnib, alimentele au redus absorbția lonafarnibului, iar biodisponibilitatea orală relativă în condiții postprandiale față de condițiile de repaus alimentar a fost de 48 % și 77 % conform  $C_{max}$  și, respectiv, ASC. Administrarea în doză multiplă de lonafarnib împreună cu alimente la subiecți adulți sănătoși nu a avut un efect semnificativ asupra biodisponibilității și a determinat o variabilitate interindividuală mai mică (~16 %).

La voluntarii sănătoși, rata de acumulare este estimată la 4,46 pentru  $ASC_{TAU}/ASC_{0-12}$  și la 3,36 pentru  $C_{max}$ .

Variabilitatea intraindividuală este de 20,79 % pentru  $C_{max}$  și 21,13 % pentru  $ASC_{TAU}$ , iar variabilitatea interindividuală este de 36,92 % pentru  $C_{max}$  și de 50,75 % pentru  $ASC_{TAU}$ .

### Distribuție

Legarea *in vitro* de proteinele plasmatică a lonafarnibului a fost  $\geq 99$  % în intervalul de concentrații cuprins între 0,5 și 40,0 micrograme/ml. Raportul sânge-plasmă a fost de 0,992 la 1,56.

Lonafarnibul prezintă o farmacocinetică dependentă de timp. Compararea studiilor efectuate la voluntari adulți sănătoși cărora li s-a administrat lonafarnib 75 mg în doză unică cu cele în care li s-a administrat lonafarnib 75 mg de două ori pe zi timp de 5 zile a arătat că volumul de distribuție al lonafarnibului se reduce cu 60 % (242 L și, respectiv, 97,4 L) după administrarea de lonafarnib în doză multiplă timp de 5 zile.

### Metabolizare

Lonafarnibul este metabolizat extensiv la nivel hepatic. Lonafarnibul a reprezentat între 50 % și 57 % din radioactivitatea plasmatică profilată. Recuperarea plasmatică totală pentru cei doi metaboliți de interes: HM17 (15,1%) și HM21 (13,9%); prin urmare, s-a recuperat un total de 79% până la 86% din radioactivitatea plasmatică. Căile metabolice comune au fost oxidarea, dehidrogenarea și combinații ale acestor două procese. Majoritatea metaboliților au rezultat din modificări structurale ale regiunii inelului piperidinic al lonafarnibului.

HM21 este un metabolit farmacologic activ. După administrarea orală de lonafarnib 100 mg de două ori pe zi timp de 5 zile, HM21 are o concentrație plasmatică maximă de 94,8 ng/ml, care apare după aproximativ 4 ore (interval: 3-6), cu o  $ASC_{TAU}$  de 864 ng·h/ml. După administrarea orală a 75 mg lonafarnib de două ori pe zi timp de 5 zile, HM21 are o concentrație plasmatică maximă de 82,1 ng/ml după aproximativ 3 ore (interval: 3-5), cu o  $ASC_{TAU}$  de 767 ng·h/ml.

Studiile *in vitro* privind metabolizarea indică faptul că CYP3A4 și CYP3A5 sunt responsabile în principal de metabolizarea oxidativă a lonafarnibului și că lonafarnibul este un substrat al CYP3A4 sensibil *in vivo*.

Douăzeci și unu de metaboliți au fost caracterizați/identificați în urină și fecale. Niciun metabolit individual necaracterizat nu a reprezentat mai mult de 5 % din doză.

### Transportori

Pe baza datelor *in vitro*, este cel mai probabil ca lonafarnibul să fie un substrat al glicoproteinei P și nu un substrat al BCRP, OCT1, OATP1B1 și OATP1B3.

## Eliminare

Un studiu privind absorbția, metabolizarea și excreția A <sup>14</sup>C efectuat pe voluntari sănătoși în urma administrării unei doze unice de lonafarnib a demonstrat că radioactivitatea derivată din medicament s-a excretat în principal în materiile fecale. Excreția cumulativă medie a radioactivității a fost de 61% în fecale și sub 1% în urină, până la 24 de ore după doză (recuperarea totală a fost de ~62% în studiul de echilibru al masei).

Lonafarnibul prezintă o farmacocinetică dependentă de timp. Compararea studiilor efectuate pe voluntari adulți sănătoși care au primit lonafarnib 75 mg în doză unică cu cele în care au primit lonafarnib 75 mg de două ori pe zi timp de 5 zile a arătat că clearance-ul lonafarnibului a fost redus cu 75 % (48,2 l/h și, respectiv, 12,1 l/h), iar t<sub>1/2</sub> a crescut cu 60 % (3,5 h față de 5,6 h) după administrarea de lonafarnib în doză multiplă timp de 5 zile.

## Grupe speciale de pacienți

### *Insuficiență hepatică*

Lonafarnibul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică. Administrarea concomitentă a unei doze orale unice de 50 mg lonafarnib (în asociere cu o doză orală unică de 100 mg ritonavir) la subiecți cu insuficiență hepatică ușoară și moderată a demonstrat niveluri similare de expunere la lonafarnib, față de grupul de control corespunzător (funcție hepatică normală). Aceste rezultate nu indică necesitatea ajustării dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 4.2). Lonafarnibul este contraindicat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3) din cauza problemei de siguranță preconizate de decompensare din cauza riscului de diaree (vezi pct. 4.4 și 4.8). Lonafarnibul (și, cel mai probabil, HM21) este metabolizat extensiv la nivel hepatic. Prin urmare, este cel mai probabil ca funcția hepatică scăzută să ducă la creșterea expunerii la lonafarnib (nu se cunoaște efectul asupra HM21) (vezi pct. 4.4).

### *Insuficiență renală*

Lonafarnibul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4). Lonafarnibul și HM21 se excretă numai într-o măsură limitată prin urină. Prin urmare, nu se preconizează ca insuficiența renală să afecteze expunerea la lonafarnib și HM21.

### *Sexul*

La voluntarii sănătoși, după administrarea unei doze orale unice de 100 mg lonafartinib, datele farmacocinetice sugerează că expunerile la lonafarnib (ASC<sub>0-inf</sub>) sunt mai mari la subiecții femeii (cu 44 % mai mari) decât la subiecții bărbați. Sexul a avut un efect mai mic (26%) asupra C<sub>max</sub> comparativ cu ASC<sub>0-inf</sub>.

### *Vârsta*

La voluntarii sănătoși, după administrarea unei doze orale unice de 100 mg lonafartinib, datele farmacocinetice indică faptul că expunerile la lonafarnib (ASC<sub>0-inf</sub>) sunt mai mari la subiecții vârstnici (cu 59 % mai mari la cei cu vârsta de 65 de ani sau peste) față de subiecții mai tineri, cu vârsta între 18 și 45 de ani. Vârsta a avut un efect mai mic (27 %) asupra C<sub>max</sub> comparativ cu ASC<sub>0-inf</sub>.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

La cobai, lonafarnibul nu a avut efecte asupra intervalului QT sau QTc la, iar la maimuțe nu s-au observat modificări pe electrocardiogramă (ECG). La șobolani, lonafarnibul a produs efecte modeste și izolate asupra intervalului QT al ECG, la expuneri estimate similare cu cele observate la om.

La maimuțe nu s-a putut stabili un nivel la care să nu se observe niciun efect advers (NOAEL) în studii cu durata de până la un an. Toxicitate sistemică s-a observat în studii de toxicitate cu durata de 3 luni și de 1 an la șobolani și maimuțe după administrarea orală repetată de lonafarnib în doze  $\geq 30$  și, respectiv,  $\geq 10$  mg/kg/zi, ceea ce corespunde la expuneri mai mici decât cele observate la pacienți. Constatările privind toxicitatea au inclus supresia măduvei osoase, toxicitate testiculară și toxicitate limfoidă la șobolani și maimuțe, modificări ale rinichilor la șobolani (vacuolizare, mineralizare și



necroză a medulei renale interne) și diaree și modificări electroretinografice la maimuțe. Într-un studiu de toxicitate cu durată de 3 luni efectuat la maimuțe, s-a observat morbiditate acută cauzată de hemoragie la mai multe organe la un număr mic de maimuțe cărora li s-a administrat doza de 60 mg/kg/zi, aceasta corespunzând la expuneri similare cu cele observate la om (la doza de 150 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe zi). În studiile de toxicitate pe maimuțe, s-au observat date oculare privind necroza celulară unică a fotoreceptorilor retinieni la o doză ≥ 40 mg/kg/zi. Într-un studiu de urmărire cu durată de 3 luni, s-au observat modificări ale electroretinografiei la doze ≥ 15 mg/kg/zi, inclusiv modificări substanțiale în amplitudini scotopice la 60 mg/kg/zi, care indică perturbarea celulelor cu bastonașe și afectarea vederii de noapte. S-a considerat că NOAEL pentru toxicitatea oculară asociată cu lonafarnibul este de 20 mg/kg/zi, corespunzând la expuneri similare celor observate la om (la 150 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe zi).

Lonafarnibul a mărit pierderile pre- și postimplantare și a redus numărul de fete vii la femelele de șobolan la doze ≥ 30 mg/kg/zi. La acest nivel al dozei s-au observat, de asemenea, scăderea greutateii corporale materne și greutatea corporală fetală mai mică. Nivelul de dozare la care nu s-au observat evenimente adverse pentru toxicitatea maternă și pentru puii F1 a fost considerat de 10 mg/kg/zi, cu un nivel de expunere estimat mai mic decât cel observat la om la 150 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe zi.

Toxicitate asupra organelor de reproducere s-a observat la șobolani și maimuțe masculi, inclusiv greutate testiculară și epididimită, aspermie, spermatogeneză modificată și reziduuri spermatogonice la șobolanii masculi la o doză ≥ 90 mg/kg/zi și greutate scăzută ale testiculelor la maimuțele masculi la doza minimă testată de 10 mg/kg/zi. Nivelul de dozare la care nu se observă niciun efect advers sau doza minimă testată în ceea ce privește aceste efecte corespunde la niveluri de expunere mai mici decât cele observate la om la o doză de 150 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe zi.

La iepuri, lonafarnibul a demonstrat potențial teratogen la expuneri relevante clinic în lipsa toxicității materne, cu incidență crescută a malformațiilor și a variațiilor dezvoltării scheletice fetale observate la cea mai mică doză testată de 10 mg/kg/zi, corespunzând unui nivel de expunere mai mic decât cel observat la om la doza de 150 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe zi. Toxicitatea maternă s-a observat la o doză ≥ 40 mg/kg/zi, iar atât toxicitatea maternă, cât și cea embrionară, inclusiv avortul, urina decolorată, pierderea în greutate, creșterea pierderii post-implantare și scăderea greutateii corporale fetale, s-au observat la 120 mg/kg/zi, corespunzătoare unor expuneri mai mari decât cele observate la om (~ de 2 și, respectiv, 25 de ori mai mari decât expunerea la om la 150 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe zi). La șobolani, lonafarnibul nu a prezentat reacții adverse asupra generațiilor F1 și F2 într-un studiu de dezvoltare pre- și postnatală. La femelele de șobolan care alăptează, lonafarnibul se excretă în lapte după administrare pe cale orală, raportul mediu între concentrația plasmatică și cea a laptelui fiind de 1,5 la 12 ore.

În general, lonafarnibul nu reprezintă un motiv de îngrijorare genotoxic pe baza rezultatelor testelor *in vitro*, inclusiv a testelor de mutație bacteriană inversă și a testelor de aberație cromozomială care utilizează limfocite din sânge periferic uman. În testul *in vivo* pe micronucleii osoși la șoarece, lonafarnibul nu a fost genotoxic în doze de până la 50 și 60 mg/kg/zi (injecție intraperitoneală) la șoareci masculi și, respectiv, femele. Aceste niveluri ale dozei sunt însă mai mici decât doza relevantă clinic.

Potențialul carcinogen al lonafarnibului nu a fost studiat.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei

Povidonă  
Poloxamer  
Croscarmeloză sodică

Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

#### Învelișul capsulei

Gelatină (E 171)  
Dioxid de titan  
Oxid galben de fier (E 172)  
Oxid roșu de fier (E 172) (doar capsule de 75 mg)  
Lecitină de floarea soarelui (E 322)

#### Cerneală neagră

Șelac  
Oxid negru de fier (E 172)  
Propilenglicol  
Soluție de amoniac  
Hidroxid de potasiu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original. A se păstra flaconul bine închis pentru a fi ferit de umiditate. Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din HDPE, care conține desicant într-o cutie și capsule, cu sigiliu de inducție și capac din polipropilenă. Mărime a ambalajului de 30 de capsule.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### Pacienții care nu pot înghiți capsulele întregi

În cazul în care capsulele nu pot fi înghițite întregi, capsulele pot fi deschise, iar conținutul lor poate fi amestecat cu suc de portocale.

**Pasul 1:** Folosind o măsură dozatoare curată pentru medicamente, se măsoară 5 ml sau 10 ml de suc de portocale. Puteți alege să utilizați 5 ml sau 10 ml de suc de portocale.

**Pasul 2:** Turnați sucul de portocale măsurat la **Pasul 1** într-o ceașcă curată.

**Pasul 3:** Țineți o capsulă deasupra cupei care conține sucul de portocale. Țineți capsula între degetul mare și cel arătător pe ambele părți. Rotiți ușor și desfăceți capsula.

**Pasul 4:** Goliți conținutul capsulei direct în recipientul cu suc de portocale.

**Pasul 5:** Cu ajutorul unei linguri curate, amestecați bine conținutul capsulei și sucul de portocale. Dacă se ia doar 1 capsulă, treceți la **Pasul 7**. Dacă urmează să se administreze 2 capsule, treceți la **Pasul 6**.

**Pasul 6:** Dacă se iau 2 capsule, repetați Pașii 1-5 pentru a doua capsulă. După finalizare, mergeți la **Pașii 7, 8 și 9**.

**Pasul 7:** Luați tot amestecul cu alimente în decurs de aproximativ 10 minute de la preparare. Fiecare doză trebuie amestecată și consumată în decurs de 10 minute. Amestecul trebuie preparat doar în momentul în care va fi consumat.

**Pasul 8:** Clătiți recipientul cu medicament utilizat pentru a măsura sucul de portocale și umpleți-l cu 5 ml de apă pentru fiecare capsulă amestecată cu suc de portocale.

**Pasul 9:** Turnați apa măsurată în **etapa 8** în recipientul utilizat pentru a amesteca sucul de portocale și Zokinvy. Agitați ușor apa în recipient. Consumați apa.

Pacienți care necesită o doză zilnică redusă de Zokinvy

**Pasul 1:** Folosiți o măsură dozatoare curată pentru medicamente și umpleți-o cu 10 ml de suc de portocale.

**Pasul 2:** Turnați sucul de portocale măsurat la **Pasul 1** într-o ceașcă curată pentru amestecare.

**Pasul 3:** În funcție de indicațiile medicului dumneavoastră, țineți deasupra recipientului cu suc de portocale o capsulă de 75 mg sau de 50 mg. Țineți capsula între degetul mare și cel arătător pe ambele părți. Rotiți ușor și desfaceți capsula.

**Pasul 4:** Goliți conținutul capsulei direct în recipientul cu suc de portocale.

**Pasul 5:** Cu o lingură curată, amestecați bine conținutul capsulei și sucul de portocale.

**Pasul 6:** Turnați 5 ml de suc de portocale și amestecul din recipient într-un recipient curat.

**Pasul 7:** Luați amestecul de 5 ml cu alimente în maxim 10 minute de la preparare. Fiecare doză trebuie amestecată și consumată în decurs de 10 minute. Amestecul trebuie preparat doar în momentul în care va fi consumat.

**Pasul 8:** Umpleți recipientul utilizat pentru a consuma amestecul cu 5 ml de apă.

**Pasul 9:** Agitați ușor apa în recipient. Beți apa.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 18 iulie 2022

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. PRODUCĂTORUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚĂ ȘI UTILIZARE EFECTIVĂ A PRODUSULUI MEDICINAL**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

## **A. PRODUCĂTORUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa companiei responsabile pentru eliberarea produsului

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în Modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

<b>Descrierea</b>	<b>Data limită de finalizare</b>
Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (SSPA): pentru a caracteriza suplimentar siguranța, eficacitatea și calitatea vieții asociate sănătății a Zokinvy la pacienții cu sindrom Hutchinson-Gilford (progeria) și laminopatii cu deficit de progeroid, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să prezinte rezultatele unui studiu de cohortă observațional prospectiv pe baza unui registru.	Rapoartele anuale ale studiilor vor fi prezentate împreună cu reevaluarea anuală

**ANEXA III**  
**ETICHETARE ȘI PROSPECT**



## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE (ZOKINVY 50 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zokinvy 50 mg capsule  
lonafarnib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține lonafarnib 50 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT ÎNTR-UN LOC UNDE POT AJUNGE COPIII**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

A nu se înghiți desicantul.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original. A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate. Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/22/1660/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Zokinvy 50 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU OAMENI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA FLACONULUI (ZOKINVY 50 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zokinvy 50 mg capsule  
lonafarnib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține lonafarnib 50 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

A nu se înghiți desicantul.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original. A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate. Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**12. 1NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/22/1660/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU OAMENI**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE (ZOKINVY 75 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zokinvy 75 mg capsule  
lonafarnib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține lonafarnib 75 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

A nu se înghiți desicantul.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original. A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate. Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/22/1660/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Zokinvy 75 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU OAMENI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA FLACONULUI (75 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zokinvy 75 mg capsule  
lonafarnib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține lonafarnib 75 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

A nu se înghiți desicantul.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original. A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate. Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/22/1660/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU OAMENI**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

**Zokinvy 50 mg capsule**

**Zokinvy 75 mg capsule**

lonafarnib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse întâmpinați. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Zokinvy și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zokinvy
3. Cum să luați Zokinvy
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zokinvy
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### 1. Ce este Zokinvy și pentru ce se utilizează

#### Ce este Zokinvy

Zokinvy conține substanța activă lonafarnib.

#### Pentru ce se utilizează Zokinvy

Acest medicament se utilizează pentru tratarea pacienților cu vârsta de cel puțin 12 luni care suferă de următoarele patologii rare:

- Sindromul Hutchinson-Gilford (progeria)
- laminopatii progeroide cu deficit de prelucrare

Aceste boli sunt cauzate de modificări ale genelor necesare pentru a produce anumite proteine. Versiunile normale ale acestor proteine ajută la menținerea celulelor puternice și stabile. Genele modificate cauzează însă acumularea unor forme dăunătoare ale proteinelor numite progerină sau proteine asemănătoare progerinei. Aceste proteine nocive duc la deteriorarea celulelor, care se aseamănă cu efectele îmbătrânirii.

#### Cum acționează Zokinvy

Zokinvy ajută la reducerea acumulării de progerină sau proteine similare progerinei.

### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zokinvy

## Nu luați Zokinvy

- dacă sunteți alergic la lonafarnib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6);
- în asociere cu medicamente cunoscute sub denumirea de inhibitori puternici ai CYP3A (acestea pot reduce descompunerea Zokinvy în organism, ducând la mai multe reacții adverse, vezi mai jos Alte medicamente și Zokinvy).
- cu medicamentul midazolam
- împreună cu medicamentele atorvastatină, lovastatină, simvastatină
- dacă aveți insuficiență hepatică severă

## Atenționări și precauții

Înainte să luați Zokinvy, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă:

- aveți peste 10 ani. Rezultatele tratamentului pot varia în funcție de vârsta din momentul în care începeți să luați Zokinvy.
- aveți vărsături sau diaree persistente și pierdere prelungită a poftei de mâncare sau pierdere în greutate (vezi pct. 4).
- începeți să luați loperamidă, medicament antidiareic. Din cauza interacțiunii dintre Zokinvy și loperamidă, va fi important ca medicul dumneavoastră să vă ofere recomandări privind dozele și să monitorizeze utilizarea acestui medicament.
- Urmează să suferiți o intervenție chirurgicală. Nu aveți voie să utilizați midazolam, un medicament utilizat frecvent în timpul operațiilor chirurgicale, în asociere cu Zokinvy. Medicul dumneavoastră poate oferi instrucțiuni pentru această situație.
- aveți valori crescute ale enzimelor hepatice indicate prin analize de sânge. Medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze funcția hepatică în timpul tratamentului cu acest medicament.
- apar orice simptome ale unor probleme cu rinichii. Medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze funcția rinichilor în timp ce luați acest medicament.
- aveți orice noi modificări vizuale. Medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze vederea și sănătatea oculară pe parcursul tratamentului cu acest medicament.
- luați un medicament care este un inductor moderat sau puternic al CYP3A. Aceste tipuri de medicamente trebuie evitate (vezi mai jos Zokinvy împreună cu alte medicamente).
- luați un medicament care este un inhibitor moderat al CYP3A. Adăugarea de Zokinvy la tratamentul cu aceste tipuri de medicamente necesită prudență (vezi mai jos Zokinvy împreună cu alte medicamente).
- prezentați un polimorfism disfuncțional cunoscut al CYP3A4.
- aveți un sindrom progeroid cauzat de o mutație a unei gene diferite de *LMNA* sau *ZMPSTE24* și nu cauzează acumularea de proteine nocive numite progerină sau proteine asemănătoare progerinei. Nu se preconizează ca Zokinvy să fie eficace în cazul acestor tipuri de sindroame progeroide. Exemple de sindroame progeroide în cazul cărora nu se preconizează ca Zokinvy să ofere beneficii includ Sindromul Werner, sindromul Bloom, sindromul Rothmund–Thomson, sindromul Cockayne, xeroderma pigmentosum, tricotiodistrofie și ataxie-telangiectazie.

## Copii

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta sub 12 luni, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

## Zokinvy împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Unele medicamente pot interacționa cu Zokinvy când sunt administrate împreună. Următoarele medicamente **nu trebuie luate** împreună cu Zokinvy:

- medicamente care sunt inhibitori puternici ai CYP3A (pot reduce descompunerea Zokinvy în organism, ducând la mai multe reacții adverse; întrebați farmacistul sau medicul dacă vreunul din celelalte medicamente ale dvs. este de acest tip)
- midazolam (utilizat pentru a trata convulsiile și pentru proceduri chirurgicale - spuneți medicului dumneavoastră că luați Zokinvy dacă plănuți o operație chirurgicală)
- atorvastatină, lovastatină sau simvastatină (utilizate pentru scăderea colesterolului din sânge)

Următoarele medicamente **necesită prudență** când sunt luate împreună cu Zokinvy:

- medicamente care sunt inhibitori moderați ai CYP3A (adăugarea de Zokinvy la un tratament existent cu acest tip de medicamente necesită prudență; întrebați farmacistul sau medicul dumneavoastră dacă oricare dintre celelalte medicamente pe care le luați sunt de acest fel). Dacă luați deja acest tip de medicament, medicul dumneavoastră vă poate reduce doza inițială de Zokinvy.
- medicamente care sunt inductori puternici, moderați sau slabi ai CYP3A (aceștia pot mări descompunerea Zokinvy în organism, ceea ce face ca medicamentul să fie mai puțin eficace; adresați-vă farmacistului sau medicului dumneavoastră dacă oricare dintre celelalte medicamente sunt de acest tip)
- loperamidă (utilizată pentru a trata diareea). Doza de loperamidă nu trebuie să depășească 1 mg pe zi. Copiii cu vârsta sub 2 ani nu trebuie să ia loperamidă.
- metformină (utilizată în tratamentul diabetului zaharat de tip 2)
- medicamente care sunt substraturi ale CYP2C19 (întrebați farmacistul sau medicul dacă vreunul din celelalte medicamente ale dvs. este de acest tip). Dacă trebuie să luați un substrat pentru CYP2C19, s-ar putea să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de substrat pentru CYP2C19 și să vă monitorizeze mai îndeaproape reacțiile adverse.
- sunătoare sau medicamente care conțin sunătoare (un preparat din plante utilizat pentru tratarea depresiei ușoare)
- medicamente care sunt substraturi ale glicoproteinei P (întrebați farmacistul sau medicul dacă oricare dintre celelalte medicamente ale dvs. sunt de acest tip). Dacă trebuie să luați un substrat al glicoproteinei P, este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de substrat al glicoproteinei P și să vă monitorizeze mai îndeaproape reacțiile adverse.
- medicamente care sunt substraturi ale OCT1 (întrebați farmacistul sau medicul dacă vreunul din celelalte medicamente ale dvs. este de acest tip);
- contraceptive orale

### **Zokinvy împreună cu alimente și băuturi**

Nu luați Zokinvy cu alimente sau băuturi care conțin grepfrut, merișoare, rodii sau portocale de Sevilla (amare) (de exemplu marmeladă de portocale). Alimentele sau băuturile care conțin aceste fructe pot spori reacțiile adverse ale Zokinvy.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Zokinvy nu a fost testat pe femei gravide.

Zokinvy nu este recomandat în timpul sarcinii.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Zokinvy și cel puțin 1 săptămână după doza finală. Bărbații care au parteneri cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timp ce iau Zokinvy și cel puțin 3 luni după doza finală. Adăugați o metodă contraceptivă de barieră dacă se utilizează steroizi sistemici pentru contracepție.

Nu se știe dacă Zokinvy trece în laptele matern și ar putea afecta sugarul alăptat. Dacă doriți să alăptați, discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră beneficiile și riscurile posibile ale tratamentului sau ale opririi tratamentului cu Zokinvy.

Nu se știe încă dacă acest medicament afectează fertilitatea la bărbați sau la femei.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Zokinvy are o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. După administrarea Zokinvy poate apărea oboseală.

### **Zokinvy conține sodiu**

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu pe doză, ceea ce înseamnă că practic nu conține sodiu.

## **3. Cum să luați Zokinvy**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- Zokinvy se administrează sub formă de 1 sau 2 capsule de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore (dimineața și seara), cu alimente. Doza de Zokinvy se bazează pe înălțimea și greutatea dumneavoastră.
- Medicul dumneavoastră va stabili doza inițială corectă de Zokinvy pentru dumneavoastră. Aceasta poate însemna administrarea de capsule de diferite concentrații pentru a obține cantitatea corectă. După 4 luni de tratament cu Zokinvy, medicul dumneavoastră vă poate mări doza.
- Asigurați-vă că știți câte capsule trebuie să luați la fiecare doză și concentrația fiecărei capsule de care aveți nevoie. Cereți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale să vă scrie numărul de capsule (inclusiv culoarea capsulelor) care trebuie luate pentru fiecare doză.
- Luați capsulele cu alimente și cu suficientă apă pentru a vă ajuta să le înghițiți. Administrarea Zokinvy împreună cu alimente poate ajuta la reducerea reacțiilor adverse.

### **Dacă nu puteți înghiți o capsulă de Zokinvy întreagă**

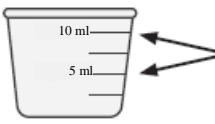



- Dacă nu puteți înghiți o capsulă de Zokinvy întreagă, utilizați următoarele instrucțiuni pentru amestecarea conținutului capsulei cu suc de portocale.






#### De ce aveți nevoie ca să amestecați Zokinvy cu suc de portocale

- Amestecați o doză proaspătă de Zokinvy pentru fiecare utilizare.
- Pregătiți numărul corect de capsule de Zokinvy pentru doza dumneavoastră. Puneți capsula sau capsulele pe o suprafață plană curată.
- Utilizați numai suc de portocale. Nu utilizați alte băuturi pentru a amesteca Zokinvy.
- O măsură dozatoare pentru medicamente, curată, cu niveluri de măsurare de 5 ml și 10 ml.
- O măsură dozatoare curată pentru fiecare capsulă Zokinvy care urmează să fie amestecată.
- O lingură curată pentru amestecarea amestecului.



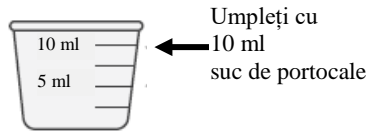
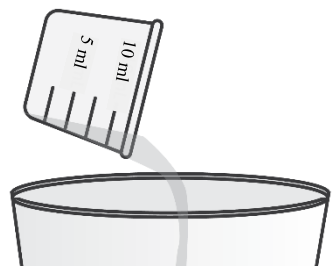
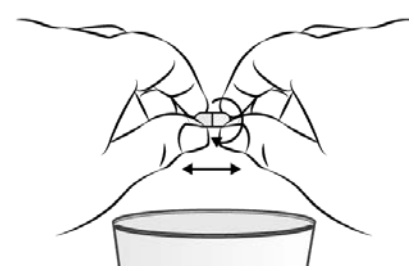
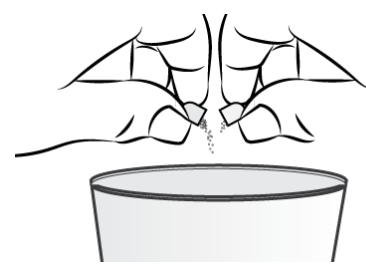

### Cum să amestecați Zokinvy cu suc de portocale



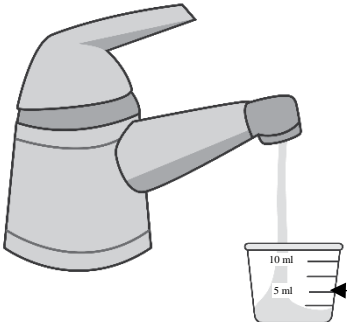
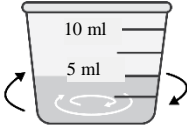
<p><b>Pasul 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Folosind o măsură dozatoare pentru medicamente curate, se măsoară 5 ml sau 10 ml de suc de portocale.</li> <li>Puteți alege să utilizați 5 ml sau 10 ml de suc de portocale.</li> </ul>	 <p>Umpleți cu 5 ml sau 10 ml</p>
<p><b>Pasul 2:</b></p> <p>Turnați sucul de portocale măsurat în <b>etapa 1</b> într-o ceașcă curată.</p>	
<p><b>Pasul 3:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Țineți o capsulă de Zokinvy deasupra ceștii care conține sucul de portocale.</li> <li>Țineți capsula între degetul mare și cel arătător pe ambele părți.</li> <li>Rotiți ușor și desfaceți capsula.</li> </ul>	
<p><b>Pasul 4:</b></p> <p>Goliți conținutul capsulei în ceașca care conține sucul de portocale.</p>	

<p><b>Pasul 5:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cu ajutorul unei linguri curate, amestecați bine conținutul capsulei și sucul de portocale.</li> <li>• Dacă se ia doar 1 capsulă, treceți la <b>Pasul 7</b>.</li> <li>• Dacă urmează să se administreze 2 capsule, treceți la <b>Pasul 6</b>.</li> </ul>	
<p><b>Pasul 6:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dacă se iau 2 capsule, repetați <b>Pașii 1-5</b> pentru a doua capsulă.</li> <li>• După amestecarea celei de a doua capsule – cele 2 doze pot fi combinate într-un singur recipient sau pot să rămână în 2 recipiente separate.</li> <li>• După ce terminați, treceți la <b>Pașii 7, 8 și 9</b>.</li> </ul>	
<p><b>Pasul 7:</b></p> <p>Luați tot amestecul Zokinvy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cu alimente.</li> <li>• în decurs de aproximativ 10 minute de la preparare.</li> </ul> <p>Fiecare doză trebuie amestecată și consumată în decurs de 10 minute. Amestecul trebuie preparat doar în momentul în care va fi consumat.</p>	<p style="text-align: center;"><b>LUAȚI ÎN DECURS DE 10 minute</b></p> 
<p><b>Pasul 8:</b></p> <p>Clătiți recipientul cu medicament utilizat pentru a măsura sucul de portocale și umpleți-l cu 5 ml de apă pentru fiecare capsulă amestecată cu suc de portocale.</p>	
<p><b>Pasul 9:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Turnați apa măsurată la <b>Pasul 8</b> în recipientul utilizat pentru a amesteca Zokinvy și sucul de portocale (a).</li> <li>• Agitați ușor apa în recipient (b). Consumați apa.</li> </ul>	<p>(a)</p>  <p>(b)</p> 



## Dacă aveți nevoie de o doză zilnică redusă de Zokinvy

<p><b>Pasul 1:</b></p> <p>Folosiți o măsură dozatoare curată pentru medicamente și umpleți-o cu 10 ml de suc de portocale.</p>	
<p><b>Pasul 2:</b></p> <p>Turnați sucul de portocale măsurat în <b>la Pasul 1</b> într-o ceașcă curată pentru amestecare.</p>	
<p><b>Pasul 3:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• În funcție de indicațiile medicului dumneavoastră, țineți deasupra măsurii cu suc de portocale o capsulă de 75 mg sau de 50 mg.</li><li>• Țineți capsula între degetul mare și cel arătător de ambele părți.</li><li>• Rotiți ușor și desfaceți capsula.</li></ul>	
<p><b>Pasul 4:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Goliți conținutul capsulei în măsura cu suc de portocale.</li></ul>	
<p><b>Pasul 5:</b></p> <p>Cu ajutorul unei linguri curate, amestecați bine conținutul capsulei și sucul de portocale.</p>	

<p><b>Pasul 6:</b></p> <p>Turnați 5 ml din amestecul de suc de portocale și Zokinvy din cupa de amestecare într-o măsură dozatoare curată pentru medicamente.</p>	 <p>Umpleți până la 5 ml</p>
<p><b>Pasul 7:</b></p> <p>Luați amestecul de 5 ml Zokinvy și suc de portocale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Împreună cu alimente</li> <li>• în decurs de aproximativ 10 minute de la preparare</li> </ul> <p>Fiecare doză trebuie amestecată și consumată în decurs de 10 minute. Amestecul trebuie preparat doar în momentul în care va fi consumat.</p>	<p><b>LUAȚI ÎN DECURS DE 10 minute</b></p> 
<p><b>Pasul 8:</b></p> <p>Umpleți măsura dozatoare utilizată cu 5 ml de apă pentru a consuma amestecul de Zokinvy și suc de portocale.</p>	 <p>Umpleți până la 5 ml</p>
<p><b>Pasul 9:</b></p> <p>Agitați ușor apa în recipient. Beți apa.</p>	

### Beți multă apă în timp ce luați Zokinvy

Este important să beți o cantitate mare de apă și alte lichide în timpul tratamentului cu Zokinvy. Acest lucru poate ajuta la reducerea problemelor legate de diaree sau vărsături.

Întrebați medicul despre cantitatea de apă sau alte lichide pe care trebuie să o beți în fiecare zi.

Medicul va discuta cu dumneavoastră ce lichide puteți bea pentru a vă asigura că primiți cantitatea corectă de lichide în fiecare zi.

Nu consumați alimente sau sucuri care conțin grepfrut, merișoare, rodii sau portocale de Sevilla (numite portocale acre sau amare).

#### **Dacă luați mai mult Zokinvy decât trebuie**

Dacă luați mai multe capsule decât trebuie, opriți administrarea medicamentului și adresați-vă medicului dumneavoastră.

#### **Dacă uitați să luați Zokinvy**

Dacă uitați să luați o doză și rămân cel puțin 8 ore până la următoarea doză planificată, luați doza omisă cât mai curând, împreună cu alimente. Dacă rămân mai puțin de 8 ore înainte de următoarea doză programată, nu mai luați doza uitată și reluați administrarea Zokinvy cu următoarea doză programată.

#### **Dacă încetați să luați Zokinvy**

Nu încetați să luați Zokinvy fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

#### **Reacții adverse grave. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă:**

- aveți greață, vărsături sau diaree persistentă, care duce la scăderea poftei de mâncare, scădere în greutate sau deshidratare. Vărsăturile sau diareea sunt foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10) și pot duce la deficiențe electrolitice care necesită tratament de susținere. Medicul dumneavoastră vă poate monitoriza greutatea, pofta de mâncare și cantitatea de alimente pe care o consumați pentru a ajuta la detectarea oricărei dintre aceste afecțiuni electrolitice posibile.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse grave menționate mai sus.

#### **Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)**

- valori crescute ale enzimelor hepatice indicate prin analize de sânge, ceea ce indică stres asupra ficatului
- dureri de stomac;
- oboseală
- constipație
- infecții ale sinusurilor sau alte infecții ale căilor respiratorii superioare
- scăderea nivelului de hemoglobină demonstrată de analizele de sânge
- scăderea bicarbonatului demonstrată de analizele de sânge

#### **Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)**

- dureri în corp și dureri în corp, inclusiv dureri de spate și dureri la nivelul extremităților
- febră
- scăderea nivelurilor de sodiu, potasiu, albumină, creatinină dovedite prin analizele de sânge
- creșterea concentrațiilor de magneziu demonstrate de analizele de sânge
- tuse
- flatulență
- erupție pe piele
- prurit (mâncărimi)
- ischemie cerebrală (accident vascular cerebral)

- dureri de cap
- secreții nazale
- congestie nazală (nas înfundat)
- sângerare nazală:
- dureri în gât
- depresie
- pustule orale (răni bucale)
- umflătură dureroasă asemănătoare pustulelor în apropierea anusului (abces perirectal)
- pneumonie
- gripă
- scăderea numărului de celule sanguine (cum ar fi numărul de globule albe) evidențiată prin analize de sânge
- furișări în mâini și picioare
- amețeli
- iritații, inflamații sau ulcerații ale intestinului gros (colită)
- indigestie (poate include senzație de balonare, disconfort, senzație de prea plin sau gaze)
- inflamația mucoasei care căptușește stomacul (gastrită)
- sângerări la nivelul intestinului gros, al rectului sau al anusului
- piele uscată
- închiderea la culoare a pielii (hiperpigmentare)
- durere în piept
- frisoane
- fracturi dentare

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

### **5. Cum se păstrează Zokinvy**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original. A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate. Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

### **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

#### **Ce conține Zokinvy**

- Substanța activă este lonafarnib  
Zokinvy 50 mg capsule : fiecare capsulă conține lonafarnib 50 mg.  
Zokinvy 75 mg capsule : fiecare capsulă conține lonafarnib 75 mg.
- Celelalte ingrediente sunt:

Conținutul capsulei: croscarmeloză sodică (vezi pct. 2 „Zokinvy conține sodiu”), stearat de magneziu, poloxamer, povidonă și dioxid de siliciu coloidal anhidru

Îvelișul capsulei:

Zokinvy 50 mg capsule : gelatină, dioxid de titan, oxid galben de fier și lecitină de floarea soarelui

Zokinvy 75 mg capsule : gelatină, dioxid de titan, oxid galben de fier, oxid roșu de fier și lecitină de floarea soarelui

Cerneală de imprimare: șelac, oxid negru de fier

### **Cum arată Zokinvy și conținutul ambalajului**

Capsulele de Zokinvy 50 mg sunt capsule opace de culoare galbenă, marcate cu „LNF” și cu „50” cu cerneală neagră.

Capsulele de Zokinvy 75 mg sunt capsule opace de culoare portocaliu deschis, inscripționate cu „LNF” și cu „75” cu cerneală neagră.

Ambalajul flaconului conține 30 de capsule și un desicant. Desicantul este introdus într-o cutie și este inclus în flaconul care conține capsulele.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

EigerBio Europe Ltd.

1 Castlewood Avenue

Rathmines, D06 H685, Irlanda

### **Producător**

ABF Pharmaceutical Services GmbH

Brunner Straße 63/18-19

A-1230 Viena

Austria

Sciensus International B.V.

Bijsterhuizen 3142

6604 LV, Wijchen

Olanda

### **Acest prospect a fost revizuit în LUNA ANUL**

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”.

Acest lucru înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

### **Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri care conțin informații despre boli rare și tratamente.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.