

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Zokinvy 50 mg tvrdé kapsuly

Zokinvy 75 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Zokinvy 50 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 50 mg lonafarnibu.

Zokinvy 75 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 75 mg lonafarnibu.

Úplný zoznam pomocných látok je uvedený v časti 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula)

Zokinvy 50 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula veľkosti 4 (5 mm x 14 mm), nepriehľadná žltá s čiernou potlačou „LNF“ a „50“.

Zokinvy 75 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula veľkosti 3 (6 mm x 16 mm), nepriehľadná svetlooranžová s čiernou potlačou „LNF“ a „75“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Zokinvy je indikovaný na liečbu pacientov vo veku od 12 mesiacov s geneticky potvrdenou diagnózou Hutchinsonovho-Gilfordovho syndrómu progérie alebo s progeroidnou laminopatiou s chybným spracovaním spojenou buď s heterozygotnou mutáciou *LMNA* s hromadením proteínu podobného progerínu alebo s homozygotnou alebo zloženou heterozygotnou mutáciou *ZMPSTE24*.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s potvrdenými progeroidnými syndrómami alebo pacientov so zriedkavými genetickými metabolickými syndrómami.

Dávkovanie

Začiatočná dávka

Odporúčaná začiatková dávka pre všetky indikácie je 115 mg/m² dvakrát denne. V klinických skúšaníach sa používal Du Boisov vzorec, ktorý sa má použiť na výpočet plochy povrchu tela na účely dávkovania. Všetky celkové denné dávky sa majú zaokrúhliť na najbližší prírastok 25 mg a rozdeliť do dvoch rovnakých alebo takmer rovnakých dávok (pozri tabuľku 1). Dávky sa majú užívať približne v 12-hodinovom časovom odstupe (ráno a večer).

Tabuľka 1: Odporúčaná začiatková dávka a režim podávania pri dávkovaní 115 mg/m² plochy povrchu tela

Plocha povrchu tela (m ²)	Celková denná dávka zaokrúhlená na najbližších 25 mg	Počet kapsúl na rannú dávku		Počet kapsúl na večernú dávku	
		lonafarnib 50 mg	lonafarnib 75 mg	lonafarnib 50 mg	lonafarnib 75 mg
0,30 – 0,38	75		1 *		1 *
0,39 – 0,48	100	1		1	
0,49 – 0,59	125		1	1	
0,6 – 0,7	150		1		1
0,71 – 0,81	175	2			1
0,82 – 0,92	200	2		2	
0,93 – 1	225	1	1	2	

* U pacientov s plochou povrchu tela od 0,30 m² do 0,38 m² sa obsah 75 mg kapsuly musí zmiešať s 10 ml pomarančovej šťavy. Polovica zmesi (5 ml) zodpovedá 37,5 mg dávke lonafarnibu. Táto dávka sa pripraví a spotrebuje dvakrát denne (pozri časť 6.6).

Udržiavacia dávka

Po štyroch mesiacoch liečby začiatkovou dávkou 115 mg/m² dvakrát denne sa má dávka zvýšiť na udržiavaciu dávku 150 mg/m² dvakrát denne (ráno a večer). Všetky celkové denné dávky sa majú zaokrúhliť na najbližší prírastok 25 mg a rozdeliť do dvoch rovnakých alebo takmer rovnakých dávok (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2: Odporúčaná udržiavacia dávka a režim podávania pri dávkovaní 150 mg/m² plochy povrchu tela

Plocha povrchu tela (m ²)	Celková denná dávka zaokrúhlená na najbližších 25 mg	Počet kapsúl na rannú dávku		Počet kapsúl na večernú dávku	
		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

Vynechaná dávka

Ak sa dávka vynechá, má sa užiť čo najskôr, najmenej 8 hodín pred ďalšou plánovanou dávkou, s jedlom. Ak pred ďalšou plánovanou dávkou zostáva menej ako 8 hodín, vynechaná dávka sa má preskočiť v dávkovacom režime sa má pokračovať nasledujúcou plánovanou dávkou.

Pacienti užívajúci začiatkovú dávku 115 mg/m² s plochou povrchu tela od 0,30 m² do 0,38 m²

Pacienti budú musieť užívať dennú dávku 75 mg (37,5 mg dvakrát denne). Obsah kapsuly lonafernibu 75 mg sa má zmiešať s 10 ml pomarančovej šťavy. Spotrebuje sa len polovica z 10-ml zmesi (pozri časť 6.6).

Úprava dávky u pacientov s pretrvávajúcim vracaním a/alebo hnačkou, ktoré vedú k dehydratácii alebo úbytku hmotnosti

V prípade pacientov, u ktorých sa dávka zvýšila na 150 mg/m² dvakrát denne a u ktorých sa vyskytujú opakované epizódy vracania a/alebo hnačky vedúce k dehydratácii alebo úbytku hmotnosti (pozri časť 4.4), možno dávku znížiť na začiatočnú dávku 115 mg/m² dvakrát denne. Všetky denné dávky sa majú zaokrúhliť na najbližší prírastok 25 mg a rozdeliť do dvoch rovnakých alebo takmer rovnakých dávok (pozri tabuľku 1).

Prevenencia alebo liečba vracania a/alebo hnačky, ktoré vedú k dehydratácii alebo úbytku hmotnosti
Možno zvážiť prevenciu alebo liečbu vracania a/alebo hnačky antiemetickým a/alebo antidiaroeickým liekom (pozri časť 4.4).

Úprava dávky u pacientov, ktorí sa nemôžu vyhnúť súbežnému užívaniu stredne silného inhibítora CYP3A (pozri časť 4.5)

Pacientova denná dávka lonafernibu sa má znížiť o 50 % a znížená denná dávka sa má rozdeliť na dve rovnaké dávky. Každá dávka sa má zaokrúhliť na najbližší prírastok 25 mg. Dávkovací režim bude buď 25 mg dvakrát denne, 50 mg dvakrát denne alebo 75 mg dvakrát denne. Pacienti, ktorí majú zníženú dennú dávku 50 mg (25 mg dvakrát denne), si majú zmiešať obsah kapsuly lonafernibu 50 mg s 10 ml pomarančovej šťavy, aby sa dosiahla správna dávka. Spotrebuje sa len polovica (5 ml) z 10-ml zmesi (pozri časť 6.6). Pri súbežnom užívaní stredne silného inhibítora CYP3A a liečbe 50 % indikovanej dávky lonafernibu sa odporúča monitorovanie QTc. Pacient sa má vrátiť k užívaniu dávky lonafernibu indikovanej podľa plochy povrchu tela 14 dní po vysadení stredne silného inhibítora CYP3A.

Úprava dávky u pacientov, ktorí súbežne užívajú slabý inhibítor CYP3A a u ktorých sa prejavuje pretrvávajúca toxicita (pozri časť 4.5)

Pacientova denná dávka lonafernibu sa má znížiť o 50 % a znížená denná dávka sa má rozdeliť na dve rovnaké dávky. Každá dávka sa má zaokrúhliť na najbližší prírastok 25 mg. Dávkovací režim bude buď 25 mg dvakrát denne, 50 mg dvakrát denne alebo 75 mg dvakrát denne. Pacienti, ktorí majú zníženú dennú dávku 50 mg (25 mg dvakrát denne), si majú zmiešať obsah kapsuly lonafernibu 50 mg s 10 ml pomarančovej šťavy, aby sa dosiahla správna dávka. Spotrebuje sa len polovica (5 ml) z 10-ml zmesi (pozri časť 6.6). Pri súbežnom užívaní slabého inhibítora CYP3A a liečbe 50 % indikovanej dávky lonafernibu z dôvodu prítomnosti pretrvávajúcej toxicity sa odporúča monitorovanie QTc. Pacient sa má vrátiť k užívaniu dávky lonafernibu indikovanej podľa plochy povrchu tela 14 dní po úplnom vymiznutí toxicity alebo po vysadení slabého inhibítora CYP3A.

Úprava dávky u pacientov so známymi dysfunkčnými polymorfizmami v CYP3A4

Pacientova denná dávka lonafernibu sa má znížiť o 50 % a znížená denná dávka sa má rozdeliť na dve rovnaké dávky. Každá dávka sa má zaokrúhliť na najbližší prírastok 25 mg. Dávkovací režim bude buď 25 mg dvakrát denne, 50 mg dvakrát denne alebo 75 mg dvakrát denne. Pacienti, ktorí majú zníženú dennú dávku 50 mg (25 mg dvakrát denne), si majú zmiešať obsah kapsuly lonafernibu 50 mg s 10 ml pomarančovej šťavy, aby sa dosiahla správna dávka. Spotrebuje sa len polovica (5 ml) z 10-ml zmesi (pozri časť 6.6). Odporúča sa sledovať QTc interval.

Úprava dávky u pacientov, ktorí potrebujú parenterálny midazolam pri chirurgickom zákroku

Súbežné podanie midazolamu je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5). Pacienti, ktorí potrebujú parenterálny midazolam pri chirurgickom zákroku, majú prerušiť liečbu lonafernibom na 14 dní pred podaním midazolamu a 2 dni po ňom.

Špecifické interakcie s potravinami a nápojmi

Lonafernib sa nemá užívať s jedlom alebo šťavami, ktoré obsahujú grapefruity, brusnice, granátové jablká alebo sevilla pomaranče (napr. pomarančové marmelády), známe tiež ako kyslé alebo horké

pomaranče (pozri časť 4.5). Užívanie lonafarnibu s jedlom alebo nápojmi obsahujúcimi toto ovocie alebo ovocné šťavy môže zvýšiť nežiaduce reakcie súvisiace s lonafarnibom.

Osobitné populácie

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda A alebo B podľa Childa-Pugha, v uvedenom poradí) nie je potrebná úprava dávky. Lonafarnib je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Lonafarnib sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Keďže sa lonafarnib a metabolit HM21 vylučujú močom len v obmedzenej miere, u pacientov s poruchou funkcie obličiek nie sú potrebné žiadne úpravy dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Dávkovanie je rovnaké u dospelých a detí vo veku 12 mesiacov a starších.

Bezpečnosť a účinnosť lonafarnibu u detí mladších ako 12 mesiacov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Lonafarnib je určený na perorálne použitie. Kapsula sa má prehltnúť celá. Kapsula sa nemá žuvať. Každá dávka lieku sa má užívať s jedlom.

V prípade pacientov, ktorí nedokážu prehltnúť celú kapsulu, sa v časti 6.6 uvádzajú pokyny na miešanie obsahu kapsuly s pomarančovou šťavou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek inú látku z triedy farnezyltransferáz alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie so silnými inhibítormi CYP3A (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie liekov, ktoré sú metabolizované prevažne prostredníctvom CYP3A4, ako sú midazolam, atorvastatín, lovastatín a simvastatín (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5).

Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 5.2).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vek na začiatku liečby

Liečba lonafarnibom sa má začať ihneď po stanovení diagnózy. Z klinických údajov vyplýva, že očakávaný prínos z hľadiska prežívania pri liečbe Hutchinsonovho-Gilfordovho syndrómu progérie (HGPS) lonafarnibom je u pacientov, ktorí začali liečbu vo veku 10 a viac rokov, menší ako u pacientov, ktorí začali liečbu v mladšom veku (pozri časť 5.1).

Začatie liečby lonafarnibom u starších pacientov sa má zvážiť s ohľadom na vedľajšie účinky (*t. j.* vracanie, nauzea a hnačka) v prvých mesiacoch liečby.

Gastrointestinálne nežiaduce reakcie a dehydratácia

Boli hlásené abnormality elektrolytov (hypermagneziémia, hypokaliémia, hyponatriémia) (pozri časť 4.8). Závažnosť gastrointestinálnych nežiaducich reakcií, najmä počas prvých štyroch mesiacov liečby, sa má starostlivo monitorovať. Ak sa vyskytnú gastrointestinálne nežiaduce reakcie, má sa pravidelne monitorovať hmotnosť pacienta, spotreba kalórií a príjem tekutín. V niektorých prípadoch môže pretrvávajúca hnačka viesť k hypovolémii, ktorá sa má liečiť infúziou alebo perorálne.

U pacientov s hnačkou a liečených antidiariorikom loperamidom je potrebné sledovať nežiaduce reakcie spojené so zvýšenou expozíciou loperamidu (pozri časť 4.5).

Pacienti, ktorí potrebujú parenterálny midazolam pri chirurgickom zákroku

Súbežné podávanie lonafernibu a midazolamu je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5) vzhľadom na zvýšené riziko extrémnej sedácie a respiračného útlmu. U pacientov, ktorí potrebujú midazolam ako zložku anestézie pri chirurgickom zákroku, sa má liečba lonafernibom prerušiť na 14 dní pred parenterálnym podaním midazolamu a 2 dni po ňom.

Abnormálna funkcia pečene

Boli hlásené zvýšené hladiny pečňových enzýmov, napríklad aspartátaminotransferázy alebo alanínaminotransferázy (pozri časť 4.8). Prejavy a príznaky zníženej funkcie pečene sa majú posudzovať konzistentne. Funkcia pečene sa má merať raz ročne alebo pri nástupe akýchkoľvek nových alebo zhoršujúcich sa prejavov alebo príznakov dysfunkcie pečene.

Nefrotoxicita

U potkanov so zmenami parametrov klinickej chémie a analýzy moču spôsobil lonafernib nefrotoxicitu pri plazmatických expozíciách, ktoré sa približne rovnali dávke pre človeka (pozri časť 5.3). Prejavy a príznaky zníženej funkcie obličiek sa majú posudzovať konzistentne. Funkcia obličiek sa má merať raz ročne alebo pri nástupe akýchkoľvek nových alebo zhoršujúcich sa prejavov alebo príznakov súvisiacich s poruchou funkcie obličiek.

Retinálna toxicita

Lonafernib spôsobil u opíc pri plazmatických expozíciách podobných ľudskej dávke zhoršenie videnia pri tlmenom svetle závislého od tyčienok (pozri časť 5.3). Oftalmologické vyšetrenie sa má vykonávať raz ročne a pri nástupe akýchkoľvek nových porúch zraku počas liečby.

Súbežné podávanie stredne silných a silných induktorov CYP3A

Súbežné podávanie stredne silných a silných induktorov CYP3A môže znížiť účinnosť lonafernibu a treba sa mu vyhnúť (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie stredne silných inhibítorov CYP3A

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu lonafernibu a stredne silných inhibítorov CYP3A. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, dávka lonafernibu sa má znížiť o 50% a odporúča sa sledovať interval QTc (pozri časti 4.2 a 4.5).

Súbežné podávanie slabých induktorov CYP3A

Súbežné podávanie slabých induktorov CYP3A môže znížiť účinnosť lonafernibu a treba sa mu vyhnúť. Ak je ich podávanie nevyhnutné, nie je potrebná úprava dávky lonafernibu (pozri časť 4.5).

Osoby so známymi dysfunkčnými polymorfizmami v CYP3A4

Osoby so známym dysfunkčným polymorfizmom v CYP3A4 majú začať liečbu s 50 % indikovanej dávky. Je potrebné sledovať interval QTc (pozri časti 4.2 a 4.5).

Iné progeroidné syndrómy

Nepredpokladá sa, že by lonafernib bol účinný pri liečbe progeroidných syndrómov spôsobených mutáciami v iných génoch ako *LMNA* alebo *ZBMSTE24* a laminopatií, ktoré nie sú spojené s hromadením proteínov podobných progerínu. Nepredpokladá sa, že by lonafernib bol účinný pri liečbe týchto progeroidných syndrómov: Wernerov syndróm, Bloomov syndróm, Rothmundov-Thomsonov syndróm, Cockaynov syndróm, xeroderma pigmentosum, trichotiodystrofia a ataxia-telangiectázia.

Pomocné látky so známym účinkom

Liek Zokinvy obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Silné inhibítory CYP3A

Keď sa lonafernib podával súbežne s ketokonazolom, silným inhibítorom CYP3A, zdravým dospelým osobám, ketokonazol (200 mg na 5 dávok) zvýšil C_{max} lonafernibu (jedna 50 mg dávka) o 270 % a AUC o 425 %. To môže viesť k zvýšenému riziku nežiaducich reakcií. Súbežné podávanie lonafernibu a silných inhibítorov CYP3A je preto kontraindikované (pozri časť 4.3).

Stredne silné inhibítory CYP3A

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie so stredne silným inhibítorom CYP3A. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu lonafernibu a stredne silného inhibítora CYP3A (pozri časti 4.2 a 4.4).

Vybrané inhibítory HMG-CoA reduktázy

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Metabolizmus všetkých inhibítorov HMG-CoA reduktázy atorvastatínu, lovastatínu a simvastatínu závisí od CYP3A. Lonafernib je silný inhibítor na základe mechanizmu CYP3A *in vivo* a očakáva sa, že pri súbežnom podávaní s atorvastatínom, lovastatínom alebo simvastatínom sa zvýšia plazmatické koncentrácie týchto statínov. To vedie k zvýšenému riziku myopatie vrátane rabdomyolýzy. Preto je súbežné podávanie lonafernibu a atorvastatínu, lovastatínu a simvastatínu kontraindikované (pozri časť 4.3).

Midazolam

Keď sa lonafernib podával súbežne s midazolamom zdravým dospelým osobám, viacnásobná dávka lonafernibu (100 mg dvakrát denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní) zvýšila C_{max} midazolamu (jedna 3 mg perorálna dávka) o 180 % a AUC o 639 %. Táto interakcia preto zvyšuje riziko extrémnej sedácie a respiračného útlmu. Preto je súbežné podávanie lonafernibu a midazolamu kontraindikované (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

Silné induktory CYP3A

Súbežné podanie jednej perorálnej dávky 50 mg lonafernibu (v kombinácii s jednou perorálnou dávkou 100 mg ritonavíru) po podávaní 600 mg rifampínu raz denne počas 8 dní viedlo k zníženiu C_{max} lonafernibu o 92 % a AUC o 98 % v porovnaní s rifampínom samotným podávaným zdravým dospelým osobám. K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinnosti, ktoré by dokazovali, že lonafernib je naďalej účinný, ak sa podáva súbežne so silným induktorom CYP3A. Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu lonafernibu a silného induktora CYP3A a hľadať terapeutické alternatívy (pozri časť 4.4).

Stredne silné induktory CYP3A

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie so stredne silným induktorom CYP3A. K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinnosti, ktoré by dokazovali, že lonafernib je naďalej účinný, ak sa podáva súbežne so stredne silným induktorom CYP3A. Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu lonafernibu a stredne silného induktora CYP3A a hľadať terapeutické alternatívy (pozri časť 4.4).

Slabé induktory CYP3A

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie so slabým induktorom CYP3A. K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinnosti, ktoré by dokazovali, že lonafernib je naďalej účinný, ak sa podáva súbežne so slabým induktorom CYP3A. Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu lonafernibu a slabého induktora CYP3A a hľadať terapeutické alternatívy (pozri časti 4.2 a 4.4). Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu so slabým induktorom CYP3A, zachovajte súčasnú dávku lonafernibu. Ak sa pacientovi ešte nezvýšila dávka na udržiavaciu dávku 150 mg/m² dvakrát denne, má sa načasovanie plánovaného zvýšenia dávky zachovať.

Potraviny a vybrané šťavy, ktoré ovplyvňujú metabolizmus lonafernibu

Grapefruity, brusnice, granátové jablká a sevilské pomaranče (*napr.* pomarančové marmelády), známe tiež ako kyslé alebo horké pomaranče, inhibujú systém CYP3A. Konzumácii potravy alebo štiav s obsahom týchto plodov sa treba počas užívania lonafernibu vyhnúť (pozri časť 4.2).

Slabé inhibítory CYP3A

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie so slabým inhibítorom CYP3A. Úprava dávky sa nepovažuje za potrebnú, ak však súbežné podávanie slabého inhibítora CYP3A vyvoláva pretrvávajúcu toxicitu, dávka lonafernibu sa má znížiť o 50 % a odporúča sa sledovať interval QTc (pozri časti 4.2 a 6.6).

Loperamid

Keď sa lonafernib podával súbežne s loperamidom zdravým dospelým osobám, viacnásobná dávka lonafernibu (100 mg dvakrát denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní) zvýšila C_{max} loperamidu (jedna 2 mg perorálna dávka) o 214 % a AUC o 299 %. Dávka loperamidu nemá prekročiť 1 mg denne (pozri časť 4.4). V prípade, že sa má podávať viac ako 1 mg loperamidu denne, má sa dávka opatrne pomaly zvyšovať tak, ako je potrebné na liečbu hnačky.

Substráty CYP2C19

Keď sa lonafernib podával súbežne so substrátom CYP2C19 omeprazolom zdravým dospelým osobám, viacnásobná dávka lonafernibu (75 mg dvakrát denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní) zvýšila C_{max} omeprazolu (jedna 40 mg perorálna dávka) o 28 % a AUC o 60 %. Pacienti užívajúci lieky, ktoré sú substrátmi CYP2C19, majú byť počas tohto obdobia sledovaní z hľadiska možných nežiaducich reakcií, pričom sa dávka upraví podľa potreby.

MATE1 a MATE2-K

Na základe *in vitro* údajov je lonafernib inhibítor MATE1/MATE2-K pri klinicky relevantných maximálnych systémových koncentráciách a mohol by potenciálne urýchliť klinicky významnú interakciu. V súčasnosti je jediným identifikovaným klinicky významným substrátom MATE1/MATE2-K metformín. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu metformínu a lonafernibu. Ak je nutné podávať metformín, lekári majú pacienta starostlivo sledovať z hľadiska interakcií s lonafernibom.

Substráty P-glykoproteínu

Keď sa lonafernib podával súbežne so substrátom P-glykoproteínu fexofenadínom zdravým dospelým osobám, viacnásobná dávka lonafernibu (100 mg dvakrát denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní)

zvýšila $C_{\max}$ fexofenadínu (jedna 180 mg perorálna dávka) o 21 % a AUC o 24 %. Keď sa lonafernib podáva súbežne so substrátmi P-glykoproteínu (*napr.* digoxín, dabigatran), pri ktorých minimálne zmeny koncentrácie môžu viesť k závažným alebo život ohrozujúcim toxicitám, monitorujte nežiaduce reakcie a znižujte dávku substrátu P-glykoproteínu v súlade so schváleným označením lieku.

Substráty OCT1

Štúdie *in vitro* naznačujú, že lonafernib je inhibítor OCT1 pri klinicky relevantných systémových koncentráciách. Klinický význam však v súčasnosti nie je známy.

Perorálne antikoncepčné prípravky

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na hodnotenie interakcie pri súbežnom podávaní lonafernibu a perorálnej antikoncepcie. Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby liekom Zokinvy a aspoň 1 týždeň po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku / antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby liekom Zokinvy a aspoň 1 týždeň po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu. Muži s partnerkami v reprodukčnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby liekom Zokinvy a aspoň tri mesiace po podaní poslednej dávky.

Účinky lieku Zokinvy na antikoncepčné steroidy sa neskúmali. Ak sa na antikoncepciu používajú systémové steroidy, musí sa doplniť bariérová metóda.

Gravidita

Údaje o používaní lonafernibu u gravidných žien nie sú k dispozícii alebo sú obmedzené. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Lonafernib sa neodporúča gravidným ženám a ženám vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa lonafernib vylučuje do materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie lonafernibu do mlieka (podrobnosti pozri v časti 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemožno vylúčiť.

Po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu sa musí prijať rozhodnutie, či sa má ukončiť dojčenie alebo liečba lonafernibom.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinkoch lonafernibu na fertilitu u ľudí. V štúdiách na zvieratách viedol lonafernib k zmenám v mužských a ženských reprodukčných traktách a resorpciách (pozri časť 5.3). Potenciálny účinok lonafernibu na fertilitu u ľudí nie je v súčasnosti známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lonafernib má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní lonafernibu sa môže vyskytnúť únava (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie sú: vracanie (86 %), hnačka (78 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (64 %), zvýšená hladina alanínaminotransferázy (50 %), znížená chuť do jedla (41 %), nevoľnosť (38 %), bolesť brucha (35 %), únava (29 %), znížená hmotnosť (27 %), zápcha (18 %) a infekcia horných dýchacích ciest (11 %). Väčšina nežiaducich reakcií sa vyskytla počas prvých 4 týždňov po začatí liečby a ich výskyt vo všeobecnosti stabilne klesal s rastúcou dĺžkou liečby.

Najzávažnejšie nežiaduce reakcie sú zvýšená hladina alanínaminotransferázy (3,6 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (3,6 %), cerebrálna ischémia (3,2 %), pyrexia (1,6 %) a dehydratácia (1,6 %).

Tabuľka s prehľadom nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli v klinických skúšaníach, sú uvedené v tabuľke 3 podľa triedy orgánových systémov a preferovaného termínu. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v každej triede orgánových systémov v poradí klesajúcej frekvencie.

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté
Infekcie a nákazy	Infekcia horných dýchacích ciest	Infekcia Rinitída Gastroenteritída Chrípka Pustuly v ústach Perirektálny absces Pneumónia Sinusitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	Znížená hladina hemoglobínu	Znížený počet bielych krviniek
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla Zníženie hmotnosti	Dehydratácia Hypermagneziémia Hypokaliémia Hypoalbuminémia Hyponatriémia
Psychické poruchy		Depresívna nálada
Poruchy nervového systému		Cerebrálna ischémia Bolesť hlavy Závrat Parestézia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ Epistaxa Laryngálna/orofaryngálna bolesť Nazálna kongescia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Vracanie Hnačka Nevôľnosť Bolesť brucha ^a Zápcha	Plynatosť Kolitída Dyspepsia Gastritída Krvácanie z dolnej časti gastrointestinálneho traktu
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy Zvýšená hladina alanínaminotransferázy Znížená hladina hydrogenuhličitanu v krvi	Znížená hladina kreatinínu v krvi
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka Pruritus Suchá koža Hyperpigmentácia kože
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesť svalov a kostí Bolesť chrbta Bolesť v končatine
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava	Horúčka Bolesť v hrudníku Zimnica
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		Zubná fraktúra

^a Bolesť brucha zahŕňa bolesť brucha a bolesť v hornej časti brucha.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Gastrointestinálne nežiaduce reakcie

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli gastrointestinálne nežiaduce reakcie (vracanie [85,7 %], hnačka [77,8 %], nevoľnosť [38,1 %]). Z pacientov s vracaním súvisiacim s liečbou malo 29 (53,7 %) pacientov vracanie 1. stupňa (definované ako nevyžadujúce intervenciu) a 25 (46,3 %) pacientov vracanie 2. stupňa (definované ako vyžadujúce ambulantnú intravenóznú hydratáciu; vyžadujúce lekársky zásah). Z týchto pacientov s nauzeou súvisiacou s liečbou malo 23 (95,8 %) nauzeu 1. stupňa (definovanú ako strata chuti do jedla bez zmeny stravovacích návykov) a 1 (4,2 %) pacient mal nauzeu 2. stupňa (definovanú ako znížený príjem perorálne bez významného zníženia hmotnosti, dehydratácie alebo malnutrície). Počas prvých štyroch mesiacov liečby v štúdií ProLon1 vracalo 19 (67,9 %) pacientov a 10 (35,7 %) pacientov malo nevoľnosť. Na konci liečby potrebovali štyria (14,3 %) pacienti antiemetiká alebo lieky proti nevoľnosti (pozri časť 4.4). Liečbu ukončili celkovo štyria pacienti, väčšinou kvôli nevoľnosti alebo vracaniu.

Väčšina pacientov s hnačkou súvisiacou s liečbou (približne 94 %) mala miernu alebo stredne závažnú hnačku; 38 (77,6 %) pacientov uvádzalo 1. stupeň (definovaný ako zvýšenie o menej ako 4 stolice za deň oproti východiskovému stavu) a 8 (16,3 %) pacientov uvádzalo 2. stupeň hnačky súvisiacej s liečbou (definovaný ako zvýšenie o 4 až 6 stolíc za deň oproti východiskovému stavu; obmedzenie dôležitých činností každodenného života). Traja (6,1 %) pacienti uviedli hnačku 3. stupňa (definovanú ako zvýšenie o 7 alebo viac stolíc za deň oproti východiskovému stavu; indikovaná hospitalizácia; závažné zvýšenie produkcie stómie v porovnaní s východiskovým stavom; obmedzenie samoobslužných činností každodenného života). Počas prvých štyroch mesiacov liečby v štúdií ProLon1 malo 23 (82,1 %) pacientov hnačku; na konci liečby mali hnačku traja (10,7 %) pacienti. Dvanásť (42,9 %) pacientov bolo liečených loperamidom.

Abnormality elektrolytov

U štyroch (6,3 %) pacientov sa vyskytli abnormality elektrolytov (hypermagneziémia, hypokaliémia, hyponatriémia). Z dvoch pacientov, u ktorých sa vyskytla hypermagneziémia, mali dvaja (100 %) pacienti hypermagneziémiu 1. stupňa (definovanú ako > horná hranica normy [upper limit of normal, ULN] až 3,0 mg/dl; > ULN až 1,23 mmol/l). Z dvoch pacientov, u ktorých sa vyskytla hypokaliémia, sa u jedného (50 %) pacienta vyskytla hypokaliémia 1. stupňa (definovaná ako < dolná hranica normy [lower limit of normal, LLN] až 3,0 mmol/l) a u jedného (50 %) pacienta sa vyskytla hypokaliémia 3. stupňa (definovaná ako < 3,0 až 2,5 mmol/l; indikovaná hospitalizácia). Z jedného pacienta, u ktorého sa vyskytla hyponatriémia, mal jeden (100 %) pacient hyponatriémiu 1. stupňa (definovanú ako < LLN až 130 mmol/l). Dehydratácia sa vyskytla u troch (4,8 %) pacientov. Z troch pacientov, u ktorých sa vyskytla dehydratácia, u jedného (33,3 %) pacienta došlo k dehydratácii 1. stupňa (definovaná ako indikácia zvýšeného perorálneho príjmu tekutín; suché sliznice; znížený kožný turgor) a u dvoch (66,7 %) pacientov došlo k dehydratácii 2. stupňa (definovaná ako indikácia intravenózneho podania tekutín).

Zvýšená hladina aminotransferáz

Zvýšená hladina alanínaminotransferázy bola zaznamenaná u 14 (50,0 %) pacientov liečených v štúdií ProLon1. Z pacientov so zvýšenou hladinou alanínaminotransferázy malo 11 (78,6 %) pacientov zvýšenie 1. stupňa (definované ako vyššie než ULN až 3,0-násobok ULN, ak bola východisková hodnota normálna; 1,5- až 3,0-násobok východiskovej hodnoty, ak bola východisková hodnota abnormálna), jeden (7,1 %) pacient mal zvýšenie 2. stupňa (definované ako > 3,0- až 5,0-násobok ULN, ak bola východisková hodnota normálna; > 3,0- až 5,0-násobok východiskovej hodnoty, ak bola východisková hodnota abnormálna) a dvaja (14,3 %) pacienti mali zvýšenie 3. stupňa (definované ako > 5,0 až 20,0 x ULN, ak bola východisková hodnota normálna; > 5,0 až 20,0 x východisková hodnota, ak bola východisková hodnota abnormálna).

Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy bola zaznamenaná u 18 (64,3 %) pacientov liečených v štúdií ProLon1. Z týchto pacientov malo 17 (94,4 %) pacientov zvýšenie 1. stupňa (definované ako vyššie než ULN až 3,0-násobok ULN, ak bola východisková hodnota normálna; 1,5- až 3,0-násobok východiskovej hodnoty, ak bola východisková hodnota abnormálna) a jeden (5,6 %) pacient mal zvýšenie 3. stupňa (definované ako > 5,0- až 20,0-násobok ULN, ak bola východisková hodnota normálna; > 5,0- až 20,0-násobok východiskovej hodnoty, ak bola východisková hodnota abnormálna).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V prípade akútneho predávkovania je potrebné poskytnúť podpornú lekársku starostlivosť podľa klinickej indikácie vrátane výmeny tekutín, aby sa zabránilo elektrolytovej nerovnováhe, a pozorného sledovania vitálnych funkcií. Na zvrátenie predávkovania neexistuje žiadne antidotum proti lonařarnibu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, rôzne liečivá tráviaceho traktu a metabolizmu, ATC kód: A16AX20

Mechanizmus účinku

Lonařarnib je liek modifikujúci ochorenie, ktorý zabraňuje farnezylácii a tým znižuje hromadenie aberantného progerínu a proteínov podobných progerínu vo vnútornej jadrovej membráne bunky. Výsledkom je zachovanie integrity a normálnej funkcie buniek. Hromadenie progerínu a proteínov podobných progerínu v bunkách v stenách veľkých krvných ciev spôsobuje zápal a fibrózu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinická účinnosť a bezpečnosť lonařarnibu sa hodnotila v dvoch štúdiách fázy 2 (ProLon1 a ProLon2). Obe štúdie boli jednocentrové, otvorené štúdie s jedným ramenom, v ktorých sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť lonařarnibu u pacientov s geneticky potvrdeným HGPS alebo progeroidnou laminopatiou s chybným spracovaním. Analýza sa vykonala spojením týchto štúdií do súhrnnej analýzy s cieľom vyhodnotiť rozdiely v prežívaní medzi tými pacientmi s HGPS, ktorí boli liečení lonařarnibom, a tými, ktorí neboli liečení lonařarnibom. Analýzy prežívania sa uskutočnili v 1., 2. a 3. roku podľa obdobia monoterapie lonařarnibom v štúdií ProLon1 alebo ProLon2 a s použitím vitálneho stavu k 1. augustu 2021, čiže poslednému sledovaniu.

Štúdie ProLon1 sa zúčastnilo 28 pacientov (26 pacientov s klasickým HGPS, 1 pacient s neklasickým HGPS a 1 pacient s progeroidnou laminopatiou s heterozygotnou mutáciou *LMNA* s hromadením progerínu podobných proteínov). Pacienti dostávali lonařarnib počas 24 až 30 mesiacov. Pacienti začali liečbu lonařarnibom v dávke 115 mg/m² dvakrát denne. Po štyroch mesiacoch liečby sa u pacientov, ktorí tolerovali liečbu, dávka zvýšila na 150 mg/m² dvakrát denne. Z 28 liečených pacientov bolo do hodnotenia prežívania zaradených 27 pacientov s HGPS (16 žien, 11 mužov). Priemerný vek týchto 27 pacientov na začiatku liečby bol 7,5 roka (rozpätie: 3 až 16 rokov). Na začiatku štúdie boli všetci pacienti mladší ako 18 rokov.

Štúdie ProLon2 sa zúčastnilo 35 pacientov (34 pacientov s klasickým HGPS a 1 pacient s neklasickým HGPS). Pacienti dostávali lonařarnib počas 12 až 36 mesiacov. Pacienti boli liečení lonařarnibom v dávke 150 mg/m² dvakrát denne. Z 35 liečených pacientov boli všetci zahrnutí do hodnotenia prežívania. Priemerný vek na začiatku liečby bol 6,0 roka (rozpätie: 2 až 17 rokov). Na začiatku štúdie boli všetci pacienti mladší ako 18 rokov.

Zo 63 pacientov v štúdiách ProLon1 a ProLon2 bola u 15 (24 %) pacientov potrebná nejaká forma úpravy dávkovania. Jeden (2 %) pacient ukončil liečbu, u 11 (17 %) pacientov sa dávka prerušila a u 3

(5 %) pacientov sa dávka znížila. U 10 pacientov (10/63, 16 %) prijaté opatrenie súviselo s gastrointestinálnou poruchou, ktorá je známym a častým vedľajším účinkom lonafernibu.

Retrospektívna analýza trojročného prežívania vychádzala z údajov o mortalite od 62 pacientov s HGPS (27 predtým neliečených pacientov v štúdiu ProLon1 a 35 predtým neliečených pacientov v štúdiu ProLon2) liečených lonafernibom v monoterapii a z údajov od zodpovedajúcich neliečených pacientov v samostatnej kohorte s prirodzeným priebehom.

Priemerná dĺžka života pacientov s HGPS liečených lonafernibom sa zvýšila priemerne o 0,44 až 0,47 roka (bez úpravy z hľadiska veku na začiatku liečby a s úpravou z hľadiska veku na začiatku liečby, v uvedenom poradí) počas prvých troch rokov sledovania. Vzhľadom na nejasnosti dostupných údajov to však môže byť len 2,4 mesiaca.

V čase posledného sledovania (*t. j.*, 1. augusta 2021) sa priemerná dĺžka života pacientov s HGPS liečených lonafernibom zvýšila v priemere o 4,3 roka. Vzhľadom na obmedzené informácie v dátových súboroch to môže byť len 2,6 roka. Výsledky v čase posledného sledovania je potrebné interpretovať s určitou opatrnosťou, pretože pacienti podstúpili ďalšiu (potenciálne prospešnú) liečbu.

Súhrn analýzy prežívania je uvedený v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Súhrn analýzy prežívania pacientov s Hutchinsonovým-Gilfordovým syndrómom progérie (skupina liečených lonafernibom oproti externej kohorte s prirodzeným priebehom)

	Rozdiel v RMST* v rokoch (95 % CI)	Pomer rizík* (95 % CI)
3-ročné sledovanie	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
Posledné sledovanie (1. augusta 2021)	4,338 (2,551; 6,126) P1 + P2	0,28 (0,154; 0,521) P1 + P2
2-ročné sledovanie	0,237 (0,074; 0,401) P1 + P2	0,29 (0,097; 0,838) P1 + P2
1-ročné sledovanie	0,094 (0,034; 0,154) P1 + P2	0,20 (0,054; 0,732) P1 + P2

CI (confidence interval) – interval spoľahlivosti; P1 – ProLon1, P2 – ProLon2, RMST (restricted mean survival time) – obmedzený priemerný čas prežitia

V štúdiu ProLon1 bolo 27 pacientov a v štúdiu ProLon2 35 pacientov.

* Odhady sú založené na tomto párovaní: na každého pacienta liečeného lonafernibom bol náhodným výberom priradený neliečený pacient rovnakého pohlavia z rovnakého kontinentu. Pacienti liečení lonafernibom boli postupne spárovaní od pacienta s lonafernibom, ktorý bol na začiatku liečby najstarší, po najmladšieho pacienta. Vek na začiatku liečby neliečeného pacienta v rámci zodpovedajúceho páru bol rovnaký ako vek pacienta liečeného lonafernibom. Ak bolo sledovanie neliečeného pacienta dlhšie ako sledovanie pacienta liečeného lonafernibom v zodpovedajúcom páre, potom bolo toto sledovanie cenzurované v dĺžke sledovania pacienta liečeného lonafernibom. V regresnej analýze RMST a Coxovej regresii proporcionálneho rizika pre pomer rizík boli stratifikačnými faktormi pohlavie a svetadiel a kovariátom bol vek na začiatku liečby.

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť sa neposudzovala. Lonafernib sa absorbuje perorálnou cestou. Medián času do dosiahnutia maximálnej vrcholovej koncentrácie (t_{max}) bol 2 až 4 hodiny. Po podaní viacerých dávok lonafernibu (100 mg dvakrát denne počas 5 dní) zdravým dobrovoľníkom bola

priemerná maximálna vrcholová koncentrácia 964 ng/ml pozorovaná v mediáne po 4 hodinách (rozpätie 2 až 5 hodín).

U zdravých dobrovoľníkov sa expozícia po jednej perorálnej dávke 75 mg lonafarnibu, ktorá sa užije ako neporušená kapsula, porovnávala s expozíciou po jednej perorálnej dávke obsahu kapsuly lonafarnibu 75 mg zmiešaného s pomarančovou šťavou (pokyny na zmiešanie obsahu kapsuly s pomarančovou šťavou pozri v časti 6.6). Keď sa obsah kapsuly zmiešal s pomarančovou šťavou, C_{max} lonafarnibu sa znížila o 9 % a AUC sa znížila o 8 % v porovnaní s podaním v neporušenej kapsule.

U zdravých dobrovoľníkov po jednej perorálnej 100 mg dávke lonafarnibu znížilo jedlo absorpciu lonafarnibu a relatívnu perorálnu biologickú dostupnosť v podmienkach užívania lieku s jedlom v porovnaní s užívaním nalačno o 48 % v prípade C_{max} a o 77 % v prípade AUC. Podanie viacerých dávok lonafarnibu s jedlom zdravým dospelým osobám nemalo významný vplyv na biologickú dostupnosť a viedlo k nižšej variabilite medzi jednotlivcami (~16 %).

U zdravých dobrovoľníkov sa pomer akumulácie odhaduje na 4,46 pre AUC_{TAU}/AUC_{0-12} a na 3,36 pre C_{max} .

Intraindividuálna variabilita je 20,79 % pre C_{max} a 21,13 % pre AUC_{TAU} a interindividuálna variabilita je 36,92 % pre C_{max} a 50,75 % pre AUC_{TAU} .

Distribúcia

Väzba lonafarnibu *in vitro* na plazmatické proteíny bola ≥ 99 % v rozsahu koncentrácie od 0,5 do 40,0 mikrogramov/ml. Pomer krv – plazma bol 0,992 až 1,56.

Lonafarnib vykazuje farmakokinetiku závislú od času. Z porovnania štúdií so zdravými dospelými dobrovoľníkmi s jednou dávkou 75 mg lonafarnibu až dávkou 75 mg lonafarnibu dvakrát denne počas 5 dní vyplýva, že zjavný distribučný objem lonafarnibu sa po viacnásobnej dávke lonafarnibu počas 5 dní znížil o 60 % (242 l a 97,4 l, v uvedenom poradí).

Biotransformácia

Lonafarnib sa vo veľkej miere metabolizuje v pečeni. Lonafarnib predstavoval 50 až 57 % profilovanej plazmatickej rádioaktivity. Celková plazmatická výťažnosť dvoch skúmaných metabolitov: HM17 (15,1 %) a HM21 (13,9 %); preto sa celkovo vytiaholo 79 % až 86 % plazmatickej rádioaktivity. Časté metabolické cesty zahŕňali oxidáciu, dehydrogenáciu a kombinácie týchto dvoch procesov. Väčšina metabolitov bola výsledkom štrukturálnych zmien v oblasti pendantnej piperidínovej skupiny lonafarnibu.

HM21 je farmakologicky aktívny metabolit. Po perorálnom podaní 100 mg lonafarnibu dvakrát denne počas 5 dní má HM21 maximálnu plazmatickú koncentráciu 94,8 ng/ml približne po 4 hodinách (rozpätie: 3 až 6) s AUC_{TAU} 864 ng·h/ml. Po perorálnom podaní 75 mg lonafarnibu dvakrát denne počas 5 dní má HM21 maximálnu plazmatickú koncentráciu 82,1 ng/ml približne po 3 hodinách (rozpätie: 3 až 5) s AUC_{TAU} 767 ng·h/ml.

Štúdie metabolizmu *in vitro* naznačujú, že CYP3A4 a CYP3A5 sú zodpovedné najmä za oxidačný metabolizmus lonafarnibu a že lonafarnib je *in vivo* citlivý substrát CYP3A4.

V moči a stolici bolo charakterizovaných/identifikovaných dvadsaťjeden metabolitov. Ani jeden necharakterizovaný metabolit nepredstavoval viac ako 5 % dávky.

Transportéry

Na základe údajov *in vitro* je lonafarnib s najväčšou pravdepodobnosťou substrátom P-glykoproteínu a nie je substrátom BCRP, OCT1, OATP1B1 a OATP1B3.

Eliminácia

Štúdia absorpcie, metabolizmu a vylučovania ^{14}C , ktorá sa uskutočnila u zdravých dobrovoľníkov po podaní jednej dávky lonařarnibu, ukázala, že rádioaktivita odvodená od lieku sa vylučovala primárne stolicou. Priemerná kumulovaná exkrécia rádioaktivity bola 61 % v stolici a menej ako 1 % v moči do 24 hodín po podaní dávky (celková výťažnosť bola ~62 % v štúdiu hmotnostnej bilancie).

Lonařarnib vykazuje farmakokinetiku závislú od času. Z porovnania štúdií so zdravými dospelými dobrovoľníkmi s jednou dávkou 75 mg lonařarnibu až dávkou 75 mg lonařarnibu dvakrát denne počas 5 dní vyplýva, že klírens lonařarnibu sa po viacnásobnej dávke lonařarnibu počas 5 dní znížil o 75 % (48,2 l/h a 12,1 l/h, v uvedenom poradí) a $t_{1/2}$ sa zvýšil o 60 % (3,5 h oproti 5,6 h, v uvedenom poradí).

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

Lonařarnib sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pri súbežnom podávaní jednej perorálnej dávky 50 mg lonařarnibu (v kombinácii s jednou perorálnou dávkou 100 mg ritonaviru) u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa preukázali podobné expozície lonařarnibu v porovnaní so zodpovedajúcou normálnou kontrolnou skupinou (normálna funkcia pečene). Tieto výsledky naznačujú, že u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 4.2). Lonařarnib je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3) vzhľadom na predpokladaný bezpečnostný problém, ktorým je dekompenzácia v dôsledku rizika hnačky (pozri časti 4.4 a 4.8). Lonařarnib (a s najväčšou pravdepodobnosťou HM21) sa vo veľkej miere metabolizuje v pečeni. Znížená funkcia pečene preto s najväčšou pravdepodobnosťou povedie k zvýšeniu expozície lonařarnibu (účinkov na HM21 nie je známy) (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Lonařarnib sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4). Lonařarnib a HM21 sa vylučujú močom len v obmedzenej miere. Preto sa neočakáva, že porucha funkcie obličiek bude mať vplyv na expozíciu lonařarnibu a HM21.

Pohlavie

Farmakokinetické údaje u zdravých dobrovoľníkov po jednej perorálnej dávke 100 mg lonařarnibu naznačujú, že expozície lonařarnibu ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$) sú vyššie u žien (o 44 % vyššie) než mužov. Pohlavie malo na C_{max} menší vplyv (26 %) než na $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$.

Vek

Farmakokinetické údaje u zdravých dobrovoľníkov po jednej perorálnej dávke 100 mg lonařarnibu ukazujú, že expozície lonařarnibu ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$) sú vyššie u starších osôb (o 59 % vyššie u osôb vo veku 65 rokov alebo starších) než u mladších osôb vo veku 18 až 45 rokov. Vek mal na C_{max} menší vplyv (27 %) než na $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U morčiat nemal lonařarnib žiadne účinky na interval QT ani QTc a u opíc neboli zaznamenané žiadne zmeny na elektrokardiograme (EKG). U potkanov mal lonařarnib mierne a izolované účinky na QT interval EKG pri odhadnutých expozíciách podobných expozíciám pozorovaným u ľudí.

V štúdiách trvajúcich až 1 rok u opíc nebolo možné stanoviť hladinu bez pozorovaných nepriaznivých účinkov (no-observed-adverse-effect level, NOAEL). Systémová toxicita bola pozorovaná v trojmesačných a jednoročných štúdiách toxicity u potkanov a opíc po opakovanom perorálnom podávaní lonařarnibu v dávkach ≥ 30 a ≥ 10 mg/kg/deň, v uvedenom poradí, čo zodpovedá nižším expozíciám, ako sú expozície pozorované u pacientov. Nálezy toxicity zahŕňali supresiu kostnej drene, testikulárnu toxicitu a lymfoidnú toxicitu u potkanov a opíc; zmeny v obličkách u potkanov (vakuolizácia, mineralizácia a nekróza vnútornej renálnej meduly); hnačku a zmeny elektroretinografie u opíc. V trojmesečnej štúdiu toxicity u opíc bola u malého počtu opíc pozorovaná akútna morbidita v

dôsledku krvácania do viacerých orgánov pri podávaní dávky 60 mg/kg/deň, čo zodpovedá podobným expozíciám, ako sú expozície pozorované u ľudí (pri dávke 150 mg/m² dvakrát denne). V štúdiách toxicity u opíc boli pozorované očné nálezy jednobunkovej nekrózy retinálnych fotoreceptorov pri dávke ≥ 40 mg/kg/deň. V trojmesačnej štúdii so sledovaním boli zmeny v elektroretinografii zaznamenané pri dávke ≥ 15 mg/kg/deň vrátane podstatných zmien v skotopických amplitúdach pri dávke 60 mg/kg/deň, čo naznačuje narušenie buniek tyčinky a zhoršenie nočného videnia. Za hodnotu NOAEL pre očnú toxicitu pre lonafernib sa považovala dávka 20 mg/kg/deň, čo zodpovedá podobným expozíciám, ako sú expozície pozorované u ľudí (pri dávke 150 mg/m² dvakrát denne).

Lonafernib v dávkach ≥ 30 mg/kg/deň u samíc potkanov zvýšil straty pred implantáciou a po nej a znížil počet živých plodov. Pri tejto úrovni dávky bola zaznamenaná aj znížená telesná hmotnosť matiek a nižšia telesná hmotnosť plodov. Za hodnotu NOAEL pre toxicitu u matiek a vrhy F1 sa považovala dávka 10 mg/kg/deň, pričom odhadovaná úroveň expozície bola nižšia ako úroveň pozorovaná u ľudí pri dávke 150 mg/m² dvakrát denne.

Toxicita pre reprodukčné orgány bola pozorovaná u samcov potkanov a opíc, a to vrátane nižšej testikulárnej a epididymálnej hmotnosti, aspermie, zmenenej spermatogenézy a spermatogoniálnych úlomkov u samcov potkanov pri dávke ≥ 90 mg/kg/deň a nižšej hmotnosti semenníkov u samcov opíc pri najnižšej testovanej dávke 10 mg/kg/deň. Hodnota NOAEL alebo najnižšia testovaná dávka súvisiaca s týmito účinkami zodpovedá hladinám expozície nižším, ako sú expozície pozorované u ľudí pri dávke 150 mg/m² dvakrát denne.

Lonafernib preukázal teratogénny potenciál pri klinicky relevantných expozíciách u králikov pri absencii toxicity pre matku so zvýšeným výskytom malformácií a odchýlok vo vývoji skeletu plodu, ktoré boli pozorované pri najnižšej testovanej dávke 10 mg/kg/deň, čo zodpovedá úrovni expozície nižšej ako úroveň pozorovaná u ľudí pri dávke 150 mg/m² dvakrát denne. Toxicita pre matku bola zaznamenaná pri dávke ≥ 40 mg/kg/deň a toxicita pre matku aj embryofetálna toxicita vrátane potratu, zmeny farby moču, straty telesnej hmotnosti, zvýšenej straty po implantácii a zníženej telesnej hmotnosti plodu boli zaznamenané pri dávke 120 mg/kg/deň, čo zodpovedá vyšším expozíciám, ako sú expozície pozorované u ľudí (~2- až 25-násobku expozície u ľudí pri dávke 150 mg/m² dvakrát denne). U potkanov nemal lonafernib v štúdii prenatálneho a postnatálneho vývoja žiadne nežiaduce účinky na generácie F1 a F2. Lonafernib sa vylučuje do mlieka po perorálnom podaní dojčiacim potkanom, pričom priemerný pomer koncentrácie mlieko – plazma je 1,5 po 12 hodinách.

Na základe výsledkov *in vitro* testov vrátane testov bakteriálnej reverznej mutácie a testu chromozómovej aberácie s použitím ľudských lymfocytov z periférnej krvi lonafernib celkovo nevyvoláva obavy z hľadiska genotoxicity. V *in vivo* teste myšacích mikronukleov nebol lonafernib genotoxický v dávkach do 50 a 60 mg/kg/deň (intraperitoneálna injekcia) u samcov a samíc myší, v uvedenom poradí. Tieto úrovne dávok sú však nižšie ako klinicky významná dávka.

Karcinogénny potenciál lonafernibu sa neskúmal.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

povidón
poloxamér
sodná soľ kroskaramelózy
koloidný bezvodý oxid kremičitý
stearát horečnatý

Obal kapsuly

želatína (E 171)
oxid titaničitý
žltý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172) (len 75 mg kapsuly)
slniečnicový lecitín (E 322)

Čierna farba

šlak
čierny oxid železitý (E 172)
propylénglykol
roztok amoniaku
hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom obale. Fľašku uchovávať dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou. Tento liek si nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaška z HDPE obsahujúca vysúšadlo v nádobke a kapsuly, s indukčným tesnením a polypropylénovým viečkom. Veľkosť balenia: 30 tvrdých kapsúl.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Pacienti, ktorí nedokážu prehltnúť celé kapsuly

Ak sa kapsuly nemôžu prehltnúť celé, môžu sa kapsuly otvoriť a obsah kapsuly sa môže zmiešať s pomarančovou šťavou.

1. krok: Pomocou čistej odmerky odmerajte 5 ml alebo 10 ml pomarančovej šťavy. Môžete si vybrať, či použijete 5 ml alebo 10 ml pomarančovej šťavy.
2. krok: Nalejte pomarančovú šťavu odmeranú v **1. kroku** do čistého pohára.
3. krok: Podržte kapsulu nad pohárom s pomarančovou šťavou. Držte kapsulu medzi palcom a ukazovákom na oboch stranách. Kapsulu jemne pootočením a potiahnutím otvorte.
4. krok: Vyprázdňte obsah kapsuly priamo do pohára s pomarančovou šťavou.
5. krok: Čistou lyžičkou dôkladne zmiešajte obsah kapsuly s pomarančovou šťavou. Ak sa má užiť len jedna kapsula, prejdite na **7. krok**. Ak sa majú užiť 2 kapsuly, pokračujte **6. krokom**.
6. krok: Ak sa užívajú 2 kapsuly, zopakujte 1. až 5. krok s druhou kapsulou. Po skončení prejdite na **7., 8. a 9. krok**.

7. krok: Celú zmes užite s jedlom do 10 minút po príprave. Každá dávka sa musí zmiešať a spotrebovať do 10 minút. Zmes sa má pripraviť len v čase, keď sa má spotrebovať.

8. krok: Vypláchnite odmerku použitú na odmeranie pomarančovej šťavy a naplňte ju 5 ml vody na každú kapsulu zmiešanú s pomarančovou šťavou.

9. krok: Nalejte vodu odmeranú v **8. kroku** do pohára, ktorý ste použili na zmiešanie lieku Zokinvy a pomarančovej šťavy. Krúživým pohybom jemne zvrte vodu v pohári. Vodu vypite.

Pacienti s plochou povrchu tela 0,30 m² až 0,38 m², pacienti užívajúci liek Zokinvy a slabý inhibítor CYP3A, u ktorých pretrvávajú toxicity, alebo pacienti s dysfunkčným polymorfizmom CYP3A4, ktorí potrebujú zníženú dennú dávku 50 mg alebo menej

Pacienti s plochou povrchu tela 0,30 m² až 0,38 m² potrebujú dennú dávku 75 mg (37,5 mg dvakrát denne). Niektorí pacienti, ktorí užívajú liek Zokinvy súbežne so slabým inhibítorom CYP3A4 alebo ktorých pretrvávajú vedľajšie účinky, alebo pacienti s dysfunkčným polymorfizmom CYP3A4 môžu potrebovať dennú dávku 50 mg (25 mg dvakrát denne). Na dosiahnutie náležitej dávky je v týchto prípadoch potrebné zmiešať kapsulu Zokinvy 75 mg alebo 50 mg s 10 ml pomarančovej šťavy. Skonzumuje sa len polovica z 10-ml zmesi, čím sa dosiahne dávka 25 mg alebo 37,5 mg.

1. krok: Čistú odmerku naplňte 10 ml pomarančovej šťavy.

2. krok: Nalejte pomarančovú šťavu odmeranú v **1. kroku** do čistého pohára na zmiešanie.

3. krok: V závislosti od usmernenia lekára podržte nad pohárom s pomarančovou šťavou buď kapsulu Zokinvy 75 mg alebo 50 mg. Držte kapsulu medzi palcom a ukazovákom na oboch stranách. Kapsulu jemne pootočením a potiahnutím otvorte.

4. krok: Vyprázdnite obsah kapsuly priamo do pohára s pomarančovou šťavou.

5. krok: Čistou lyžičkou dôkladne zmiešajte obsah kapsuly s pomarančovou šťavou.

6. krok: Nalejte 5 ml pomarančovej šťavy a zmesi z miešacieho pohára do čistej odmerky.

7. krok: Užite týchto 5 ml zmesi s jedlom, a to približne do 10 minút po príprave. Každá dávka sa musí zmiešať a spotrebovať do 10 minút. Zmes sa má pripraviť len v čase, keď sa má spotrebovať.

8. krok: Do odmerky použitej na konzumáciu zmesi naplňte 5 ml vody.

9. krok: Krúživým pohybom jemne zvrte vodu v odmerke. Vodu vypite.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. júla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO
A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ
PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa spoločnosti zodpovednej za uvoľnenie výrobku

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunner Straße 63/18-19
A-1230 Viedeň
Rakúsko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom pláne RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) č. 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): s cieľom ďalej charakterizovať bezpečnosť, účinnosť a kvalitu života súvisiacu so zdravím pre liek Zokinvy u pacientov s Hutchinsonovým-Gilfordovým syndrómom progérie a progeroidnými laminopatiami s chybným spracovaním, držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží výsledky prospektívnej pozorovacej kohortovej štúdie vychádzajúcej z registra.	Výročné správy o štúdii sa predložia s každoročným opätovným hodnotením.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA (ZOKINVY 50 mg)

1. NÁZOV LIEKU

Zokinvy 50 mg tvrdé kapsuly
lonafarnib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 50 mg lonafarnibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. OSOBITNÉ UPOZORNENIA, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Neprehltnite vysúšadlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale. Fľašku uchovávajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou. Tento liek si nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1660/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zokinvy 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FĽAŠTIČKE (ZOKINVY 50 mg)

1. NÁZOV LIEKU

Zokinvy 50 mg tvrdé kapsuly
lonafarnib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 50 mg lonafarnibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. OSOBITNÉ UPOZORNENIA, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Neprehltnite vysúšadlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale. Fľašku uchovávajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.
Tento liek si nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

12. 1REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1660/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA (ZOKINVY 75 mg)

1. NÁZOV LIEKU

Zokinvy 75 mg tvrdé kapsuly
lonafarnib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 75 mg lonafarnibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. OSOBITNÉ UPOZORNENIA, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Neprehltnite vysúšadlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale. Fľašku uchovávajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou. Tento liek si nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1660/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zokinvy 75 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FLAŠTIČKE (75 mg)

1. NÁZOV LIEKU

Zokinvy 75 mg tvrdé kapsuly
lonafarnib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 75 mg lonafarnibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. OSOBITNÉ UPOZORNENIA, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Neprehltnite vysúšadlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale. Fláštku uchovávajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.
Tento liek si nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1660/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Zokinvy 50 mg tvrdé kapsuly

Zokinvy 75 mg tvrdé kapsuly

lonafarnib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Zokinvy a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zokinvy
3. Ako užívať Zokinvy
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zokinvy
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zokinvy a na čo sa používa

Čo je Zokinvy

Liek Zokinvy obsahuje liečivo lonafarnib.

Na čo sa liek Zokinvy používa

Tento liek sa používa na liečbu pacientov vo veku od 12 mesiacov s týmito zriedkavými poruchami:

- Hutchinsonov-Gilfordov syndróm progerie
- progeroidné laminopatie s chybným spracovaním

Tieto ochorenia sú spôsobené zmenami v génoch potrebných na tvorbu určitých proteínov. Normálne verzie týchto proteínov pomáhajú udržiavať bunky silné a stabilné. Zmenené gény však spôsobujú hromadenie škodlivých foriem proteínov nazývaných progerín alebo proteíny podobné progerínu. Tieto škodlivé proteíny vedú k poškodeniu buniek, ktoré sa podobá účinkom starnutia.

Ako Zokinvy funguje

Liek Zokinvy účinkuje tak, že pomáha obmedziť hromadenie škodlivého progerínu alebo proteínov podobných progerínu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zokinvy

Neužívajte Zokinvy

- ak ste alergický na lonafarnib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- s liekmi známymi ako silné inhibítory CYP3A (môžu znížiť rozpad lieku Zokinvy v tele, čo vedie k viacerým vedľajším účinkom, pozri nižšie Iné lieky a Zokinvy),
- s midazolamom,
- s liekmi atorvastatín, lovastatín, simvastatín,
- ak máte závažnú poruchu funkcie pečene.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať liek Zokinvy, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Ihneď informujte svojho lekára, ak:

- máte viac ako 10 rokov. Výsledky liečby sa môžu líšiť v závislosti od veku, kedy začnete liek Zokinvy užívať.
- máte pretrvávajúce vracanie alebo hnačku a dlhodobú stratu chuti do jedla alebo úbytok telesnej hmotnosti (pozri časť 4).
- začnete užívať liek proti hnačke loperamid. Vzhľadom na interakciu medzi liekom Zokinvy a loperamidom bude dôležité, aby vám lekár poskytol usmernenie k dávkovaniu a sledoval u vás užívanie tohto lieku.
- sa máte podrobiť chirurgickému zákroku. Pri užívaní lieku Zokinvy nesmiete užívať midazolam, čo je liek bežne používaný počas operácií. Váš lekár vám môže v takom prípade poskytnúť pokyny.
- máte zvýšené hladiny pečeneých enzýmov stanovené krvnými testami. Váš lekár má počas užívania tohto lieku sledovať funkciu pečene.
- sa objavia akékoľvek príznaky problémov s obličkami. Váš lekár má počas užívania tohto lieku sledovať funkciu obličiek.
- sa u vás vyskytnú nové zmeny videnia. Váš lekár má počas užívania tohto lieku sledovať váš zrak a zdravie očí.
- užívate liek, ktorý je stredne silným alebo silným induktorom CYP3A. Tomuto typu liekov sa treba vyhnúť (pozri Iné lieky a Zokinvy nižšie).
- užívate liek, ktorý je stredne silným inhibítorom CYP3A. Tomuto typu liekov sa treba vyhnúť (pozri Iné lieky a Zokinvy nižšie).
- máte známy dysfunkčný polymorfizmus v CYP3A4.
- máte progeroidný syndróm spôsobený mutáciou génu iného ako *LMNA* alebo *ZMMSTE24* a syndróm, ktorý nespôsobuje hromadenie škodlivých proteínov nazývaných progerín alebo proteíny podobné progerínu. Nepredpokladá sa, že by liek Zokinvy bol pri týchto typoch progeroidných syndrómov účinný. Medzi progeroidné syndrómy, pri ktorých sa nepredpokladá, že by liek Zokinvy bol prínosný, patria napríklad Wernerov syndróm, Bloomov syndróm, Rothmundov–Thomsonov syndróm, Cockaynov syndróm, xeroderma pigmentosum, trichotiodystrofia a ataxia-telangiektázia.

Deti

Nepodávajte tento liek deťom mladším ako 12 mesiacov, pretože sa v tejto vekovej skupine neskúmal.

Iné lieky a Zokinvy

Ak užívate alebo možno budete užívať iné lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Niektoré lieky môžu pri spoločnom užívaní reagovať s liekom Zokinvy. S liekom Zokinvy sa nesmú kombinovať tieto lieky:

- lieky, ktoré sú silnými inhibítormi CYP3A (môžu znížiť rozpad lieku Zokinvy v tele, čo vedie k viacerým vedľajším účinkom; opýtajte sa svojho lekárnika alebo lekára, ak je niektorý z vašich ďalších liekov tohto druhu)
- lieky, ktoré sú slabými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A (môžu znížiť rozpad lieku Zokinvy v tele, čo vedie k viacerým vedľajším účinkom; opýtajte sa svojho lekárnika alebo lekára, ak je niektorý

z vašich ďalších liekov tohto druhu). Váš lekár môže počas užívania slabého alebo stredne silného inhibítora CYP3A dočasne znížiť dávku lieku Zokinvy.

- midazolam (používaný na liečbu záchvatov a pri chirurgických zákrokoch – povedzte svojmu lekárovi, že užívate Zokinvy, ak plánujete podstúpiť operáciu)
- atorvastatín, lovastatín alebo simvastatín (používajú sa na zníženie hladiny cholesterolu v krvi)
- lieky, ktoré sú silnými, stredne silnými alebo slabými induktormi CYP3A (tieto môžu zvýšiť rozpad lieku Zokinvy v tele, čím sa liek stáva menej účinným; opýtajte sa svojho lekárnik alebo lekára, ak je niektorý z vašich ďalších liekov tohto druhu).
- loperamid (používa sa na liečbu hnačky). Dávka loperamidu nemá prekročiť 1 mg denne. Deti mladšie ako 2 roky nemajú loperamid užívať.
- metformín (používa sa na liečbu cukrovky 2. typu)
- lieky, ktoré sú substrátmi CYP2C19 (opýtajte sa svojho lekárnik alebo lekára, ak je niektorý z vašich ďalších liekov tohto druhu). Ak musíte užívať substrát CYP2C19, lekár vám možno bude musieť upraviť dávku substrátu CYP2C19 a pozornejšie sledovať vedľajšie účinky.
- ľubovník bodkovaný alebo lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (rastlinný prípravok, ktorý sa používa na liečbu miernej depresie)
- lieky, ktoré sú substrátmi P-glykoproteínu (opýtajte sa svojho lekárnik alebo lekára, ak je niektorý z vašich ďalších liekov tohto druhu). Ak musíte užívať substrát P-glykoproteínu, lekár vám možno bude musieť upraviť dávku substrátu P-glykoproteínu a pozornejšie sledovať vedľajšie účinky.
- lieky, ktoré sú substrátmi OCT1 (opýtajte sa svojho lekárnik alebo lekára, ak je niektorý z vašich ďalších liekov tohto druhu)
- perorálne antikoncepčné prípravky

Zokinvy s jedlom a nápojmi

Neužívajte Zokinvy s jedlom alebo nápojmi, ktoré obsahujú grapefruity, brusnice, granátové jablká alebo sevillské (horké) pomaranče (napríklad pomarančová marmeláda). Jedlá alebo nápoje obsahujúce toto ovocie môžu zvýšiť vedľajšie účinky lieku Zokinvy.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Liek Zokinvy nebol skúšaný u tehotných žien.

Liek Zokinvy sa neodporúča užívať počas tehotenstva.

Ženy v plodnom veku musia počas užívania lieku Zokinvy a aspoň 1 týždeň po podaní poslednej dávky používať účinnú antikoncepciu. Muži s partnerkami v plodnom veku musia počas užívania lieku Zokinvy a najmenej 3 mesiace po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu. Ak sa ako antikoncepcia používajú systémové steroidy, doplňte aj bariérovú metódu antikoncepcie.

Nie je známe, či liek Zokinvy prechádza do materského mlieka a môže mať vplyv na dojčené dieťa. Ak chcete dojčiť, poraďte sa najskôr s lekárom o prínosoch a možných rizikách tohto kroku alebo zastavenia liečby liekom Zokinvy.

Zatiaľ nie je známe, či tento liek ovplyvňuje plodnosť u mužov alebo žien.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Liek Zokinvy má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní lieku Zokinvy sa môže vyskytnúť únava.

Liek Zokinvy obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Zokinvy

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

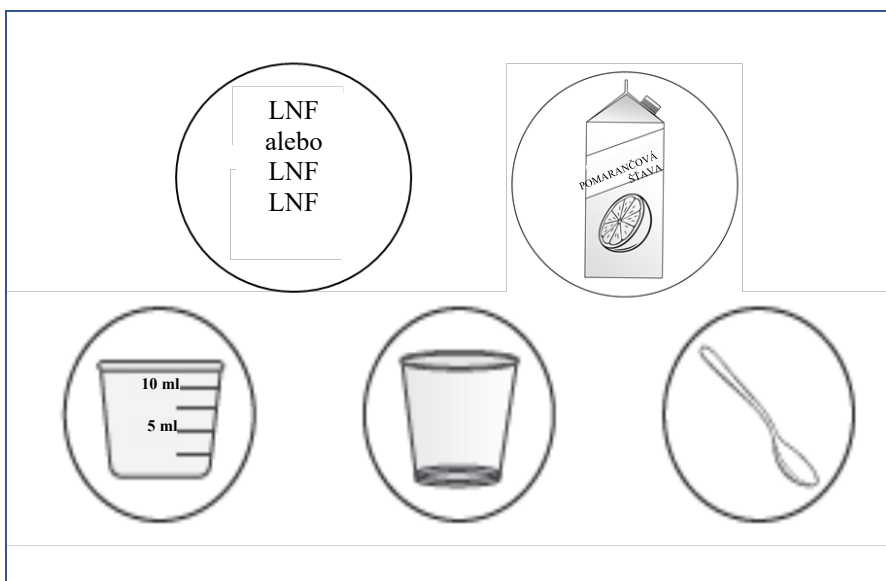
- Liek Zokinvy sa užíva ako jedna alebo dve kapsuly dvakrát denne, približne v 12-hodinovom časovom odstupe (ráno a večer) s jedlom. Dávka lieku Zokinvy závisí od vašej výšky a hmotnosti.
- Správnu začiatočnú dávku lieku Zokinvy vám stanoví lekár. Na dosiahnutie správneho množstva môže byť potrebné užívať kapsuly s rôznymi silami. Po štyroch mesiacoch liečby liekom Zokinvy vám lekár môže zvýšiť dávku.
- Uistite sa, že viete, koľko kapsúl musíte užívať pri každej dávke a aká je sila každej kapsuly, ktorú potrebujete. Požiadajte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, aby vám to zapísali (vrátane farby kapsúl, ktoré sa majú užívať pri každej dávke).
- Kapsuly užívajte s jedlom a zapíjajte ich dostatočným množstvom vody, aby ste ich mohli ľahšie prehltnúť. Užívanie lieku Zokinvy s jedlom môže pomôcť zmierniť vedľajšie účinky.

Ak nemôžete prehltnúť celú kapsulu lieku Zokinvy

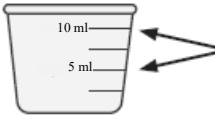
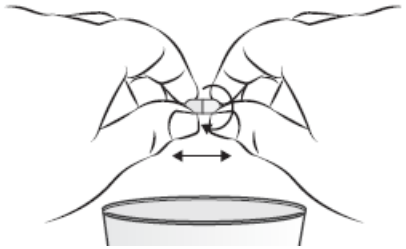
- Ak nemôžete prehltnúť celú kapsulu lieku Zokinvy, použite nasledujúci návod na miešanie obsahu kapsuly s pomarančovou šťavou.

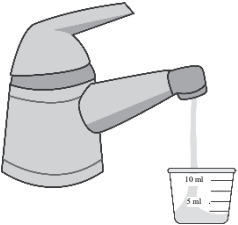
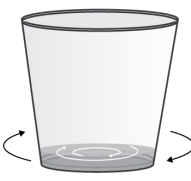
Čo potrebujete na zmiešanie lieku Zokinvy s pomarančovou šťavou

- Na každé užitie namiešajte novú dávku lieku Zokinvy.
- Pripravte si správny počet kapsúl lieku Zokinvy na svoju dávku. Kapsulu alebo kapsuly položte na čistý, rovný povrch.
- Používajte len pomarančovú šťavu. Na miešanie lieku Zokinvy nepoužívajte iné nápoje.
- Čistá odmerka s ryskami 5 ml a 10 ml.
- Čistý pohár na každú kapsulu lieku Zokinvy, ktorá sa bude miešať.
- Čistá lyžička na miešanie zmesi.



Ako zmiešať liek Zokinvy s pomarančovou šťavou

1. krok: - Pomocou čistej odmerky odmerajte 5 ml alebo 10 ml pomarančovej šťavy. - Môžete si vybrať, či použijete 5 ml alebo 10 ml pomarančovej šťavy.	
2. krok: Nalejte pomarančovú šťavu odmeranú v 1. kroku do čistého pohára.	
3. krok: - Podržte kapsulu lieku Zokinvy nad pohárom s pomarančovou šťavou. - Držte kapsulu medzi palcom a ukazovákom na oboch stranách. - Kapsulu jemne pootočením a potiahnutím otvorte.	
4. krok: Vyprázdňte celý obsah kapsuly do pohára s pomarančovou šťavou.	
5. krok: - Čistou lyžičkou dôkladne zmiešajte obsah kapsuly s pomarančovou šťavou. - Ak sa má užiť len jedna kapsula, prejdite na 7. krok. - Ak sa majú užiť 2 kapsuly, prejdite na 6. krok.	
6. krok: - Ak sa užívajú 2 kapsuly, zopakujte 1. až 5. krok s druhou kapsulou. - Po zmiešaní druhej kapsuly sa obe porcie môžu spojiť do jedného pohára alebo môžu zostať v dvoch pohároch. - Po skončení prejdite na 7., 8. a 9. krok.	

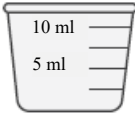
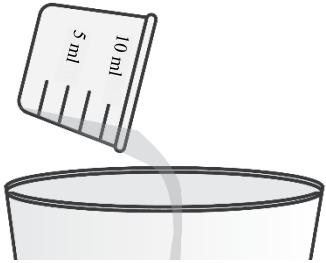
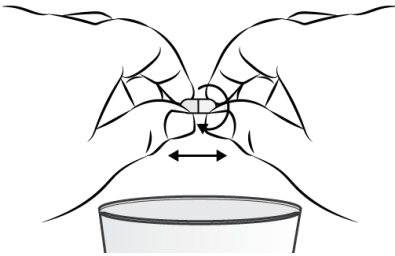
7. krok: Užite celú zmes s liekom Zokinvy: • s jedlom • približne do 10 minút od prípravy Každá dávka sa musí zmiešať a spotrebovať do 10 minút. Zmes sa má pripraviť len v čase, keď sa má spotrebovať.	UŽITE DO 10 minút 
8. krok: Vypláchnite odmerku použitú na odmeranie pomarančovej šťavy a naplňte ju 5 ml vody na každú kapsulu zmiešanú s pomarančovou šťavou.	
9. krok: • Nalejte vodu odmeranú v 8. kroku do pohára, ktorý ste použili na zmiešanie lieku Zokinvy a pomarančovej šťavy (a). • Krúživým pohybom jemne zvrte vodu v pohári (b). Vodu vypite.	(a) 
	(b) 

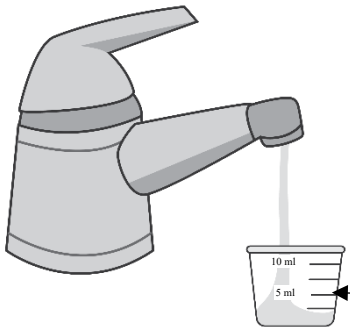
Pacienti, ktorí začínajú liečbu liekom Zokinvy a majú plochu povrchu tela 0,30 m² až 0,38 m², pacienti, ktorí užívajú slabý inhibítor CYP3A súbežne s liekom Zokinvy a u ktorých pretrvávajú vedľajšie účinky, a pacienti s dysfunkčným polymorfizmom CYP3A4, ktorí potrebujú zníženú dennú dávku 50 mg alebo menej

Skôr ako začnete miešať liek Zokinvy s pomarančovou šťavou, prečítajte si časť Čo potrebujete na zmiešanie lieku Zokinvy s pomarančovou šťavou

Pre pacientov s plochou povrchu tela 0,30 m² až 0,38 m² je začiatková denná dávka lieku Zokinvy 75 mg (37,5 mg dvakrát denne s jedlom). Každá dávka sa pripraví čerstvá zo 75 mg kapsuly, zmiešaná s 10 ml pomarančovej šťavy. Spotrebuje sa polovica z 10-ml zmesi.

U pacientov, ktorí užívajú liek Zokinvy a slabý inhibítor CYP3A a prejavujú sa u nich pretrvávajúce vedľajšie účinky, alebo u pacientov s dysfunkčným polymorfizmom CYP3A4 môže lekár znížiť dennú dávku lieku Zokinvy o 50 %. Každú dávku pripravte čerstvú. Ak je vaša znížená denná dávka 50 mg (25 mg dvakrát denne), zmiešajte obsah 50 mg kapsuly s 10 ml pomarančovej šťavy. Spotrebuje sa polovica z 10-ml zmesi. Po 14 dňoch od ukončenia liečby slabým inhibítorom CYP3A alebo po ústupe vedľajších účinkov vám lekár obvykle zvýši dávku na predchádzajúcu úroveň. Presné pokyny vám poskytne váš lekár.

1. krok: Čistú odmerku naplňte 10 ml pomarančovej šťavy.	 Naplňte 10 ml pomarančovej šťavy
2. krok: Nalejte pomarančovú šťavu odmeranú v 1. kroku do čistého pohára na zmiešanie.	
3. krok: • V závislosti od usmernenia lekára podržte nad pohárom s pomarančovou šťavou buď kapsulu Zokinvy 75 mg alebo 50 mg. • Držte kapsulu medzi palcom a ukazovákom na oboch stranách. • Kapsulu jemne pootočením a potiahnutím otvorte.	
4. krok: • Vyprázdňte celý obsah kapsuly do pohára s pomarančovou šťavou.	
5. krok: Čistou lyžičkou dôkladne zmiešajte obsah kapsuly s pomarančovou šťavou.	

6. krok: Nalejte 5 ml zmesi pomarančovej šťavy a lieku Zokinvy z miešacieho pohára do čistej odmerky.	 Naplňte na 5 ml
7. krok: Užite 5 ml zmesi lieku Zokinvy a pomarančovej šťavy z odmerky: • s jedlom • približne do 10 minút od prípravy Každá dávka sa musí zmiešať a spotrebovať do 10 minút. Zmes sa má pripraviť len v čase, keď sa má spotrebovať.	UŽITE DO 10 minút 
8. krok: Do odmerky použitej na konzumáciu zmesi lieku Zokinvy a pomarančovej šťavy nalejte 5 ml vody.	 Naplňte na 5 ml
9. krok: Krúživým pohybom jemne zvrte vodu v odmerke. Vodu vypite.	

Počas užívania lieku Zokinvy pite veľa vody

Pri užívaní lieku Zokinvy je dôležité piť veľa vody a iných tekutín. Môže to pomôcť zmierniť problémy spojené s hnačkou alebo vracaním.

Opýtajte sa svojho lekára na množstvo vody alebo iných tekutín, ktoré by ste mali každý deň vypiť.

Lekár sa s vami porozpráva o tom, ktoré tekutiny môžete piť, aby ste mali istotu, že každý deň prijímate správne množstvo tekutín.

Nejedzte jedlá ani nápoje, ktoré obsahujú grapefruity, brusnice, granátové jablká alebo sevilla pomaranče (známe ako kyslé alebo horké pomaranče).

Ak užijete viac lieku Zokinvy, ako máte

Ak užijete viac kapsúl ako máte, prestaňte liek užívať a vyhľadajte lekára.

Ak zabudnete užiť liek Zokinvy

Ak zabudnete užiť dávku a do ďalšej plánovanej dávky zostáva 8 alebo viac hodín, užite vynechanú dávku čo najskôr s trochou jedla. Ak do ďalšej plánovanej dávky zostáva menej ako 8 hodín, vynechajte zabudnutú dávku a pokračujte v užívaní lieku Zokinvy ďalšou plánovanou dávkou.

Ak prestanete užívať liek Zokinvy

Neprestávajte užívať liek Zokinvy bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky Ihneď informujte svojho lekára, ak:

- máte pretrvávajúcu nevoľnosť, vracanie alebo hnačku, ktoré vedú k strate chuti do jedla, úbytku hmotnosti alebo dehydratácii. Vracanie alebo hnačka sú veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 osobu z 10) a môžu viesť k nedostatku elektrolytov, ktorý vyžaduje podpornú starostlivosť. Lekár môže sledovať vašu hmotnosť, chuť do jedla a to, koľko jete a pijete, čo mu pomôže zistiť všetky prípadné stavy súvisiace s elektrolytmi.

Ak spozorujete niektorý z vyššie uvedených závažných vedľajších účinkov, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 osobu z 10)

- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov stanovené krvnými testami, čo poukazuje na záťaž pečene
- bolesť žalúdka
- únava
- zápcha
- infekcie prínosových dutín alebo iné infekcie horných dýchacích ciest
- znížená hladina hemoglobínu stanovená krvnými testami
- znížená hladina hydrogenuhličitanu stanovená krvnými testami

Časté (môžu postihnúť až 1 osobu z 10)

- bolesti tela vrátane bolesti chrbta a bolesti v končatine
- horúčka
- zníženie hladín sodíka, draslíka, albumínu, kreatinínu stanovené krvnými testami
- zvýšenie hladiny horčíka stanovené krvnými testami
- kašeľ
- plynatosť
- vyrážka
- pruritus (svrbenie kože)
- mozgová ischemia (mŕtvica)
- bolesť hlavy
- nádcha

- upchatý nos
- krvácanie z nosa
- bolesť hrdla
- depresia
- perorálne pustuly (bolestivé miesta v ústach)
- bolestivý opuch podobný vriedku v blízkosti análneho otvoru (perirektálny absces)
- zápal pľúc
- chrípka
- zníženie počtu krviniek (napríklad počtu bielych krviniek) stanovené krvnými testami
- pichanie v rukách a nohách
- závrat
- podráždenie, zápal alebo vredy hrubého čreva (kolitída)
- zlé trávenie (môže zahŕňať pocity nafúknutia, nepohodu, pocit prílišnej plnosti alebo plynatosť)
- zápal výstelky žalúdka (gastritída)
- krvácanie hrubého čreva, konečníka alebo análneho otvoru
- suchá koža
- stmavnutie kože (hyperpigmentácia)
- bolesť v hrudníku
- zimnica
- zubná zlomenina

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zokinvy

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na štítku po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v pôvodnom obale. Fľašku uchovávajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou. Tento liek si nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zokinvy obsahuje

- Liečivo je lonafarnib.
Zokinvy 50 mg tvrdé kapsuly: každá kapsula obsahuje 50 mg lonafarnibu.
Zokinvy 75 mg tvrdé kapsuly: každá kapsula obsahuje 75 mg lonafarnibu.
- Ďalšie zložky sú:
Obsah kapsuly: sodná soľ kroskarmelózy (pozri časť 2 „Zokinvy obsahuje sodík“), stearát horečnatý, poloxamér, povidón a koloidný bezvodý oxid kremičitý
Obal kapsuly:
Zokinvy 50 mg tvrdé kapsuly: želatína, oxid titaničitý, žltý oxid železitý a slnečnicový lecitín

Zokinvy 75 mg tvrdé kapsuly: želatína, oxid titaničitý, žltý oxid železitý, červený oxid železitý a slnečnicový lecitín

Tlačiarenská farba: šelak, čierny oxid železitý

Ako vyzerá liek Zokinvy a obsah balenia

Zokinvy 50 mg tvrdé kapsuly sú nepriehľadné žlté tvrdé kapsuly označené čiernym nápisom „LNF“ a „50“.

Zokinvy 75 mg tvrdé kapsuly sú nepriehľadné svetlooranžové tvrdé kapsuly označené čiernym nápisom „LNF“ a „75“.

Balenie vo fľaške obsahuje 30 tvrdých kapsúl a vysúšadlo. Vysúšadlo sa nachádza v nádobke a nádobka je vo fľaštičke obsahujúcej kapsuly.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunner Straße 63/18-19
A-1230 Viedeň
Rakúsko

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v MESIAC ROK

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností.

To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

<http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.