

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Zokinvy 50 mg trde kapsule

Zokinvy 75 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zokinvy 50 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 50 mg lonafarniba.

Zokinvy 75 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 75 mg lonafarniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula (kapsula)

Zokinvy 50 mg trde kapsule

Trda kapsula velikosti 4 (5 mm x 14 mm), neprozorna, rumena z napisom „LNF“ in „50“ v črni barvi.

Zokinvy 75 mg trde kapsule

Trda kapsula velikosti 3 (6 mm x 16 mm), neprozorna, svetlo oranžna z napisom „LNF“ in „75“ v črni barvi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zokinvy je indicirano za zdravljenje bolnikov, starih 12 mesecev ali več, z genetsko potrjeno diagnozo Hutchinson-Gilfordovega sindroma progerije ali s progeroidno laminopatijo s pomanjkljivim procesiranjem (processing-deficient progeroid laminopathy), ki je povezana bodisi s heterozigotno mutacijo *LMNA* s kopičenjem progerinu podobnih beljakovin bodisi s homozigotno ali sestavljeno heterozigotno mutacijo *ZMPSTE24*.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje lahko uvede le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s potrjenimi progeroidnimi sindromi ali bolnikov z redkimi genetskimi presnovnimi sindromi.

Odmerjanje

Začetni odmerek

Pri vseh indikacijah je priporočeni začetni odmerek 115 mg/m² dvakrat na dan. V kliničnih preskušanjih so uporabili formulo Du Bois, ki jo je treba uporabiti za izračun telesne površine za odmerjanje. Vse skupne dnevne odmerke je treba zaokrožiti na najbližji večkratnik 25 mg in razdeliti na dva enaka ali skoraj enaka odmerka (glejte preglednico 1). Odmerke je treba vzeti v presledku približno 12 ur (zjutraj in zvečer).

Preglednica 1: Priporočeni začetni odmerek in shema dajanja pri odmerjanju 115 mg/m² na podlagi telesne površine

Telesna površina (v m ²)	Skupni dnevni odmerek, zaokrožen na najbližji večkratnik 25 mg	Jutranji odmerek število kapsul		Večerni odmerek število kapsul	
		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	

* Pri bolnikih s telesno površino od 0,30 m² do 0,38 m² je treba vsebino 75-miligramske kapsule zmešati z 10 ml pomarančnega soka. Polovica mešanice (5 ml) ustreza odmerku 37,5 mg lonafarniba. Ta odmerek se pripravi in zaužije dvakrat na dan (glejte poglavje 6.6).

Vzdrževalni odmerek

Po štirih mesecih zdravljenja z začetnim odmerkom 115 mg/m² dvakrat na dan je treba odmerek povečati na vzdrževalni odmerek 150 mg/m² dvakrat na dan (zjutraj in zvečer). Vse skupne dnevne odmerke je treba zaokrožiti na najbližji večkratnik 25 mg in razdeliti na dva enaka ali skoraj enaka odmerka (glejte preglednico 2).

Preglednica 2: Priporočeni vzdrževalni odmerek in shema dajanja pri odmerjanju 150 mg/m² na podlagi telesne površine

Telesna površina (v m ²)	Skupni dnevni odmerek, zaokrožen na najbližji večkratnik 25 mg	Jutranji odmerek število kapsul		Večerni odmerek število kapsul	
		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

Izpuščeni odmerek

Če bolnik odmerek izpusti, ga mora vzeti čim prej, in sicer do 8 ur pred naslednjim načrtovanim odmerkom s hrano. Če je do naslednjega načrtovanega odmerka manj kot 8 ur, je treba izpuščeni odmerek izpustiti in režim odmerjanja nadaljevati z naslednjim načrtovanim odmerkom.

Bolniki, ki jemljejo začetni odmerek 115 mg/m², s telesno površino od 0,30 m² do 0,38 m²

Bolniki bodo morali prejeti dnevni odmerek 75 mg (37,5 mg dvakrat na dan). Vsebinsko 75-mg kapsule lonaferniba je treba zmešati z 10 ml pomarančnega soka. Zaužije se samo polovica 10-ml mešanice (glejte poglavje 6.6).

Prilagoditev odmerka pri bolnikih z dolgotrajnim bruhanjem in/ali drisko, ki vodi do dehidracije ali izgube telesne mase

Pri bolnikih, ki so jim odmerek povečali na 150 mg/m² dvakrat na dan in imajo ponavljajoče se epizode bruhanja in/ali driske, zaradi katerih je prišlo do dehidracije ali izgube telesne mase (glejte poglavje 4.4), je odmerek mogoče zmanjšati na začetni odmerek 115 mg/m² dvakrat na dan. Vse dnevne odmerke je treba zaokrožiti na najbližji večkratnik 25 mg in razdeliti na dva enaka ali skoraj enaka odmerka (glejte preglednico 1).

Preprečevanje ali zdravljenje bruhanja in/ali driske, ki vodi do dehidracije ali izgube telesne mase

Lahko se razmisli o preprečevanju ali zdravljenju bruhanja in/ali driske z antiemetičnim in/ali antidiaroičnim zdravilom (glejte poglavje 4.4).

Prilagoditev odmerka pri bolnikih, ki se ne morejo izogniti sočasni uporabi zmernega zaviralca CYP3A (glejte poglavje 4.5)

Dnevni odmerek lonaferniba pri bolniku je treba zmanjšati za 50 % in zmanjšani dnevni odmerek razdeliti na dva enaka odmerka. Vsak odmerek je treba zaokrožiti na najbližji večkratnik 25 mg. Režim odmerjanja je 25 mg dvakrat na dan, 50 mg dvakrat na dan ali 75 mg dvakrat na dan. Bolniki z zmanjšanim dnevnim odmerkom 50 mg (25 mg dvakrat na dan) morajo za doseganje pravilnega odmerka vsebinsko 50-miligramske kapsule lonaferniba zmešati z 10 ml pomarančnega soka. Zaužije se samo polovica (5 ml) 10-mililitrske mešanice (glejte poglavje 6.6). Kadar bolnik sočasno jemlje zmeren zaviralec CYP3A in se zdravi s 50 % indiciranega odmerka lonaferniba, se priporoča spremljanje intervala QTc. Bolnik mora 14 dni po prenehanju zdravljenja z zmernim zaviralcem CYP3A znova začeti zdravljenje z odmerkom lonaferniba, indiciranim na telesno površino.

Prilagoditev odmerka pri bolnikih, ki sočasno jemljejo šibek zaviralec CYP3A in imajo dolgotrajne toksične učinke (glejte poglavje 4.5)

Dnevni odmerek lonaferniba pri bolniku je treba zmanjšati za 50 % in zmanjšani dnevni odmerek razdeliti na dva enaka odmerka. Vsak odmerek je treba zaokrožiti na najbližji večkratnik 25 mg. Režim odmerjanja je 25 mg dvakrat na dan, 50 mg dvakrat na dan ali 75 mg dvakrat na dan. Bolniki z zmanjšanim dnevnim odmerkom 50 mg (25 mg dvakrat na dan) morajo za doseganje pravilnega odmerka vsebinsko 50-miligramske kapsule lonaferniba zmešati z 10 ml pomarančnega soka. Zaužije se samo polovica (5 ml) 10-mililitrske mešanice (glejte poglavje 6.6). Pri bolniku, ki sočasno jemlje šibek zaviralec CYP3A in se zaradi dolgotrajnih toksičnih učinkov zdravi s 50 % indiciranega odmerka lonaferniba, se priporoča spremljanje intervala QTc. Bolnik mora 14 dni po popolni odpravi toksičnosti ali prenehanju zdravljenja s šibkim zaviralcem CYP3A znova začeti zdravljenje z odmerkom lonaferniba, indiciranim na telesno površino.

Prilagoditev odmerka pri bolnikih z znanimi disfunkcionalnimi polimorfizmi CYP3A4

Dnevni odmerek lonaferniba pri bolniku je treba zmanjšati za 50 % in zmanjšani dnevni odmerek razdeliti na dva enaka odmerka. Vsak odmerek je treba zaokrožiti na najbližji večkratnik 25 mg. Režim odmerjanja je 25 mg dvakrat na dan, 50 mg dvakrat na dan ali 75 mg dvakrat na dan. Bolniki z zmanjšanim dnevnim odmerkom 50 mg (25 mg dvakrat na dan) morajo za doseganje pravilnega odmerka vsebinsko 50-miligramske kapsule lonaferniba zmešati z 10 ml pomarančnega soka. Zaužije se samo polovica (5 ml) 10-mililitrske mešanice (glejte poglavje 6.6). Priporoča se spremljanje intervala QTc.

Prilagoditev odmerka pri bolnikih, ki potrebujejo parenteralni midazolam za kirurški poseg

Sočasna uporaba midazolama je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Bolniki, ki za kirurški poseg potrebujejo parenteralni midazolam, morajo za obdobje 14 dni pred dajanjem midazolama in 2 dni po njem prekiniti zdravljenje z lonafernibom.

Posebna medsebojna delovanja s hrano in pijačo

Učinkovina lonafarnib se ne sme jemati skupaj s hrano ali sokovi, ki vsebujejo grenivko, brusnice, granatna jabolka ali seviljske pomaranče (*npr.* pomarančna marmelada), znane tudi kot kisle ali grenke pomaranče (glejte poglavje 4.5). Jemanje lonafarniba skupaj s hrano ali pijačo, ki vsebuje to sadje ali sadne sokove, lahko poveča neželene učinke, povezane z lonafarnibom.

Posebne populacije

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (razred A oziroma B po Child-Pughu) odmerka ni treba prilagajati. Lonafarnib je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic lonafarniba niso raziskovali. Ker se lonafarnib in presnovek HM21 z urinom izločata le v omejenem obsegu, pri bolnikih z ledvično okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Odmerjanje je enako pri odraslih in otrocih, starih 12 mesecev in več.

Varnost in učinkovitost lonafarniba pri otrocih, mlajših od 12 mesecev, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Lonafarnib je namenjen peroralni uporabi. Kapsulo je treba pogoltniti celo. Kapsule se ne sme žvečiti. Vsak odmerek je treba zaužiti sočasno s hrano.

Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti cele kapsule, so v poglavju 6.6 navedena navodila za mešanje vsebine kapsule s pomarančnim sokom.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli drugo snov iz skupine farneziltransferaz ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zdravil, ki se pretežno presnavljajo z encimom CYP3A4, kot so midazolam, atorvastatin, lovastatin in simvastatin (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

Bolniki s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) (glejte poglavje 5.2).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Starost na začetku zdravljenja

Zdravljenje z lonafarnibom je treba začeti takoj po postavljeni diagnozi. Klinični podatki kažejo, da je pričakovana korist za preživetje pri zdravljenju z lonafarnibom pri bolnikih s Hutchinson-Gilfordovim sindromom progerije (HGPS), ki so se začeli zdraviti pri starosti 10 let ali več, manjša kot pri bolnikih, ki so se začeli zdraviti mlajši (glejte poglavje 5.1).

Pri starejših bolnikih je treba začetek zdravljenja z lonafarnibom pretehtati glede na neželene učinke (tj. bruhanje, navzea in driska) v prvih nekaj mesecih zdravljenja.

Neželeni učinki na prebavila in dehidracija

Poročali so o motnjah elektrolitov (hipermagneziemija, hipokaliemija, hiponatriemija) (glejte poglavje 4.8). Resnost neželenih učinkov na prebavila, zlasti v prvih štirih mesecih zdravljenja, je treba skrbno spremljati. Če se pojavijo neželeni učinki na prebavila, je treba redno spremljati bolnikovo telesno maso, zaužitje kalorij in količino vnosa tekočine. V nekaterih primerih lahko dolgotrajna driska povzroči hipovolemijo, ki jo je treba zdraviti z infundiranjem ali peroralno.

Pri bolnikih z drisko, ki se zdravijo z antidiaroičnim loperamidom, je treba spremljati neželene učinke, povezane s povečano izpostavljenostjo loperamidu (glejte poglavje 4.5).

Bolniki, ki za kirurški poseg potrebujejo parenteralni midazolam

Zaradi povečanega tveganja za ekstremno sedacijo in respiratorno depresijo je sočasno dajanje lonaferniba in midazolama kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Pri bolnikih, ki potrebujejo midazolam kot sestavni del anestezije za kirurški poseg, je treba zdravljenje z lonafernibom prekiniti za obdobje 14 dni pred dajanjem parenteralnega midazolama in 2 dni po njem.

Nepravilno delovanje jeter

Poročali so o povišanih jetrnih encimih, kot sta aspartat aminotransferaza ali alanin aminotransferaza (glejte poglavje 4.8). Znake in simptome zmanjšane delovanja jeter je treba dosledno ocenjevati. Delovanje jeter je treba meriti letno ali ob pojavu novih znakov ali simptomov, povezanih z disfunkcijo jeter, ali ob njihovem poslabšanju.

Nefrotoksičnost

Lonafernib je povzročil nefrotoksičnost pri podganah s spremembami klinične kemije in analize urina pri plazemski izpostavljenosti, ki je bila približno enaka odmerku za ljudi (glejte poglavje 5.3). Znake in simptome zmanjšane delovanja ledvic je treba dosledno ocenjevati. Delovanje ledvic je treba meriti letno ali ob pojavu novih znakov ali simptomov, povezanih z disfunkcijo ledvic, ali ob njihovem poslabšanju.

Toksičnost za mrežnico

Pri opicah je lonafernib pri plazemski izpostavljenosti, podobni odmerku za ljudi, povzročil od paličic odvisno poslabšanje vida pri slabši svetlobi (glejte poglavje 5.3). Med zdravljenjem je treba vsako leto in ob kakršnem koli pojavu novih motenj vida opraviti oftalmološko oceno.

Sočasna uporaba zmernih in močnih induktorjev CYP3A

Sočasna uporaba zmernih in močnih induktorjev CYP3A lahko zmanjša učinkovitost lonaferniba in se ji je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zmernih induktorjev CYP3A

Sočasni uporabi lonaferniba in zmernih induktorjev CYP3A se je treba izogibati. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba odmerek lonaferniba zmanjšati za 50 %, priporočeno pa je tudi spremljanje QTc (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Sočasna uporaba šibkih induktorjev CYP3A

Sočasna uporaba šibkih induktorjev CYP3A lahko zmanjša učinkovitost lonaferniba in se ji je treba izogibati. Če se uporabi šibkih induktorjev CYP3A ni mogoče izogniti, prilagajanje odmerka lonaferniba ni potrebno (glejte poglavje 4.5).

Osebe z znanimi disfunkcionalnimi polimorfizmi CYP3A4

Osebe z znanim disfunkcionalnim polimorfizmom CYP3A4 morajo začeti zdravljenje s 50 % indiciranega odmerka. Potrebno je spremljanje intervala QTc (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Drugi progeroidni sindromi

Ni pričakovati, da bi bil lonafernib učinkovit pri zdravljenju progeroidnih sindromov, povzročenih z mutacijami genov, ki niso *LMNA* ali *ZMPSTE24*, in laminopatij, ki niso povezane s kopičenjem progerinu podobnih beljakovin. Ni pričakovati, da bi bil lonafernib učinkovit pri zdravljenju naslednjih progeroidnih sindromov: Wernerjev sindrom, Bloomov sindrom, Rothmund-Thomsonov sindrom, Cockaynov sindrom, pigmentna kseroderma, trihotiodistrofija in ataksija-teleangiektazija.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Zdravilo Zokinvy vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Močni zaviralci CYP3A

Pri sočasni uporabi lonaferniba in ketokonazola, tj. močnega zaviralca CYP3A, je pri zdravih odraslih osebah ketokonazol (200 mg za 5 odmerkov) povečal vrednost C_{max} lonaferniba (enkratni odmerek 50 mg) za 270 %, vrednost AUC pa za 425 %. To lahko poveča tveganje za neželene učinke. Zato je sočasna uporaba lonaferniba in močnih zaviralcev CYP3A kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zmerni zaviralci CYP3A

Študij medsebojnega delovanja z zmernim zaviralcem CYP3A niso izvedli. Sočasni uporabi lonaferniba in zmerne zaviralca CYP3A se je treba izogibati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Selektivni zaviralci reduktaze HMG-CoA

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Zaviralci reduktaze HMG-CoA atorvastatin, lovastatin in simvastatin so pri presnovi odvisni od CYP3A. Lonafernib je močan zaviralec, ki temelji na mehanizmu CYP3A *in vivo*, in pričakovati je, da sočasna uporaba atorvastatina, lovastatina ali simvastatina poveča plazemske koncentracije teh statinov. To poveča tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo. Zato je sočasna uporaba lonaferniba in atorvastatina, lovastatina in simvastatina kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Midazolam

Pri sočasni uporabi lonaferniba in midazolama pri zdravih odraslih osebah je večkratni odmerek lonaferniba (100 mg dvakrat dnevno pet zaporednih dni) povečal vrednost C_{max} midazolama (enkratni 3-mg peroralni odmerek) za 180 %, vrednost AUC pa za 639 %. To medsebojno delovanje torej poveča tveganje za ekstremno sedacijo in respiratorno depresijo. Zato je sočasna uporaba lonaferniba in midazolama kontraindicirana (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Močni induktorji CYP3A

Pri sočasni uporabi enkratnega peroralnega odmerka 50 mg lonaferniba (v kombinaciji z enkratnim peroralnim odmerkom 100 mg ritonavirja) po odmerku 600 mg rifampina enkrat na dan osem dni se je pri zdravih odraslih osebah vrednost C_{max} lonaferniba zmanjšala za 92 %, vrednost AUC pa za 98 % v primerjavi s samim rifampinom. Podatki o učinkovitosti, ki bi dokazali, da je lonafernib učinkovit tudi ob sočasni uporabi z močnim induktorjem CYP3A, niso na voljo. Zato se je treba izogibati sočasni uporabi lonaferniba in močnega induktorja CYP3A ter poiskati druge možnosti zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Zmerni induktorji CYP3A

Študij medsebojnega delovanja z zmernim induktorjem CYP3A niso izvedli. Podatki o učinkovitosti, ki bi dokazali, da je lonafarnib učinkovit tudi ob sočasni uporabi z zmernim induktorjem CYP3A, niso na voljo. Zato se je treba izogibati sočasni uporabi lonafarniba in zmernega induktorja CYP3A ter poiskati druge možnosti zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Šibki induktorji CYP3A

Študij medsebojnega delovanja s šibkim induktorjem CYP3A niso izvedli. Podatki o učinkovitosti, ki bi dokazali, da je lonafarnib učinkovit tudi ob sočasni uporabi s šibkim induktorjem CYP3A, niso na voljo. Zato se je treba izogibati sočasni uporabi lonafarniba in šibkega induktorja CYP3A ter poiskati druge možnosti zdravljenja (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Če se sočasni uporabi šibkega induktorja CYP3A ni mogoče izogniti, je treba ohraniti trenutni odmerek lonafarniba. Če odmerek pri bolniku še ni bil povečan na vzdrževalni odmerek 150 mg/m² dvakrat na dan, se je treba držati časa načrtovanega povečanja odmerka.

Hrana in določeni sokovi, ki vplivajo na presnovo lonafarniba

Grenivke, brusnice, granatna jabolka in seviljske pomaranče (npr. pomarančna marmelada), znane tudi kot kisle ali grenke pomaranče, zavirajo sistem CYP3A. Med jemanjem lonafarniba se je treba izogibati zaužitju hrane ali sokov, ki vsebujejo to sadje (glejte poglavje 4.2).

Šibki zaviralci CYP3A

Študij medsebojnega delovanja s šibkim zaviralcem CYP3A niso izvedli. Prilagoditev odmerka ni potrebna, vendar je treba v primeru, če sočasna uporaba šibkega zaviralca CYP3A povzroči trajne toksične učinke, odmerek lonafarniba zmanjšati za 50 %, priporočeno pa je spremljanje intervala QTc (glejte poglavji 4.2 in 6.6).

Loperamid

Pri sočasni uporabi lonafarniba in loperamida je večkratni odmerek lonafarniba (100 mg dvakrat na dan pet dni zapored) pri zdravih odraslih osebah povečal $C_{\max}$ loperamida (enkratni odmerek 2 mg) za 214 %, AUC pa za 299 %. Odmerek loperamida ne sme preseči 1 mg na dan (glejte poglavje 4.4). Če je treba dajati več kot 1 mg loperamida na dan, je treba odmerek povečevati počasi in previdno, če je to potrebno za zdravljenje driske.

Substrati CYP2C19

Pri sočasni uporabi lonafarniba in substrata CYP2C19 omeprazola je večkratni odmerek lonafarniba (75 mg dvakrat na dan pet dni zapored) pri zdravih odraslih osebah povečal $C_{\max}$ omeprazola (enkratni 40-mg peroralni odmerek) za 28 %, AUC pa za 60 %. Bolnike, ki jemljejo zdravila, ki so substrati CYP2C19, je treba v tem obdobju spremljati glede možnih neželenih učinkov in jim po potrebi prilagoditi odmerek.

MATE1 in MATE2-K

Na podlagi podatkov *in vitro* je lonafarnib zaviralec MATE1/MATE2-K pri klinično pomembnih najvišjih sistemskih koncentracijah in lahko morda sproži klinično pomembno medsebojno delovanje. Trenutno je edini ugotovljen klinično pomemben substrat MATE1/MATE2-K metformin. Sočasni uporabi metformina in lonafarniba se je treba izogibati. Če je potreben metformin, mora zdravnik pri bolniku skrbno spremljati medsebojno delovanje z lonafarnibom.

Substrati P-glikoproteina

Pri sočasni uporabi lonaferniba in substrata P-glikoproteina feksofenadina je večkratni odmerek lonaferniba (100 mg dvakrat na dan pet dni zapored) pri zdravih odraslih osebah povečal C_{max} feksofenadina (enkratni odmerek 180 mg peroralno) za 21 %, AUC pa za 24 %. Kadar se lonafernib daje sočasno s substrati P-glikoproteina (npr. digoksinom, dabigatranom), kjer lahko minimalne spremembe koncentracije povzročijo resne ali življenjsko nevarne toksične učinke, bolnika spremljajte glede neželenih učinkov in zmanjšajte odmerek substrata P-glikoproteina v skladu z odobrenimi informacijami o zdravilu.

Substrati OCT1

Študije *in vitro* kažejo, da je lonafernib zaviralec OCT1 pri klinično pomembnih sistemskih koncentracijah. Vendar klinični pomen trenutno ni znan.

Peroralna kontracepcijska sredstva

Študij, s katerimi bi ocenjevali medsebojno delovanje ob sočasni uporabi lonaferniba in peroralnega kontracepcijskega sredstva, niso izvedli. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Zokinvy in najmanj en teden po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Pediatrska populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Zokinvy in še najmanj en teden po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo. Moški s partnerkami v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Zokinvy in še najmanj tri mesece po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Učinkov zdravila Zokinvy na kontracepcijske steroide niso proučevali. Če se za kontracepcijo uporabljajo sistemski steroidi, je treba dodati pregradno metodo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi lonaferniba pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Uporaba lonaferniba se ne priporoča med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se lonafernib izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale izločanje lonaferniba v mleko (podrobnosti so na voljo v poglavju 5.3). Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z lonafernibom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o učinkih lonaferniba na plodnost pri ljudeh ni. V študijah na živalih je lonafernib povzročil spremembe v reproduktivnem traktu samcev in samic ter resorpcije (glejte poglavje 5.3). Morebitni učinek lonaferniba na plodnost pri ljudeh trenutno ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Lonafarnib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju lonafarniba se lahko pojavi utrujenost (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so: bruhanje (86 %), driska (78 %), povečana vrednost aspartat aminotransferaze (64 %), povečana vrednost alanin aminotransferaze (50 %), zmanjšan tek (41 %), navzea (38 %), bolečine v trebuhu (35 %), utrujenost (29 %), zmanjšana telesna masa (27 %), zaprtje (18 %) in okužba zgornjih dihal (11 %). Večina neželenih učinkov se je pojavila v prvih štirih tednih po začetku zdravljenja in se je na splošno enakomerno zmanjševala s trajanjem zdravljenja.

Najresnejši neželeni učinki so povišana raven alanin aminotransferaze (3,6 %), povišana raven aspartat aminotransferaze (3,6 %), možganska ishemija (3,2 %), pireksija (1,6 %) in dehidracija (1,6 %).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so se pojavili v kliničnih preskušanjih, so prikazani v preglednici 3 po organskih sistemih in prednostnem izrazu. Pogostost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti v okviru posameznega organskega sistema.

Preglednica 3: Neželeni učinki

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal	okužba rinitis gastroenteritis gripa oralne pustule perirektalni absces pljučnica sinuzitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zmanjšanje vrednosti hemoglobina	zmanjšano število belih krvnih celic
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit zmanjšana telesna masa	dehidracija hipermagneziemija hipokaliemija hipoalbuminemija hiponatriemija
Psihiatrične motnje		depresivno razpoloženje
Bolezni živčevja		možganska ishemija glavobol omotica parestezija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj epistaksa bolečina v grlu/orofaringealna bolečina zamašen nos
Bolezni prebavil	bruhanje driska navzea bolečine v trebuhu ^a zaprtje	fatulenca kolitis dispepsija gastritis krvavitev v spodnjem delu prebavil
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana raven aspartat aminotransferaze zvišana raven alanin aminotransferaze znižane vrednosti bikarbonata v krvi	znižana vrednost kreatinina v krvi
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj pruritus suha koža hiperpigmentacija kože
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišično-skeletna bolečina bolečina v hrbtu bolečina v udih
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	zvišana telesna temperatura bolečina v prsnem košu mrzlica
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		zlom zoba

^a Bolečine v trebuhu vključujejo bolečine v trebuhu in bolečine v zgornjem delu trebuha

Opis izbranih neželenih učinkov*Neželeni učinki na prebavila*

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili učinki na prebavila (bruhanje [85,7 %], driska [77,8 %], navzea [38,1 %]). Od bolnikov z bruhanjem, povezanim z zdravljenjem, je imelo 29

(53,7 %) bolnikov bruhanje 1. stopnje (opredeljeno kot bruhanje brez potrebe po ukrepanju), 25 (46,3 %) pa bruhanje 2. stopnje (opredeljeno kot potreba po ambulantni intravenski hidraciji; potreben zdravniški poseg). Od bolnikov z navzeo, povezano z zdravljenjem, jih je 23 (95,8 %) imelo navzeo 1. stopnje (opredeljeno kot izguba apetita brez spremembe prehranjevalnih navad), en (4,2 %) pa navzeo 2. stopnje (opredeljeno kot zmanjšanje peroralnega vnosa brez pomembne izgube telesne mase, dehidracije ali podhranjenosti). V prvih štirih mesecih zdravljenja v okviru študije ProLon1 se je bruhanje pojavilo pri 19 (67,9 %) bolnikih, navzea pa pri 10 (35,7 %) bolnikih. Do konca zdravljenja so štirje (14,3 %) bolniki potrebovali antiemetike ali zdravila proti navzei (glejte poglavje 4.4). Skupno so zdravljenje prekinili štirje bolniki, večinoma zaradi navzee ali bruhanja.

Pri večini bolnikov z drisko, povezano z zdravljenjem (približno 94 %), se je pojavila blaga ali zmerna driska; 38 (77,6 %) bolnikov je poročalo o 1. stopnji (opredeljeni kot povečanje za manj kot 4 odvajanja dnevno glede na izhodišče), osem (16,3 %) bolnikov pa o driski 2. stopnje, povezani z zdravljenjem (opredeljeni kot povečanje za 4 do 6 odvajanj dnevno glede na izhodišče; omejitve pri instrumentalnih vsakodnevnih opravilih). Trije bolniki (6,1 %) so poročali o driski 3. stopnje (opredeljeni kot povečanje za 7 ali več odvajanj dnevno glede na izhodišče; indicirana je hospitalizacija; močno povečanje iznosa v primerjavi z izhodiščem; omejena zmožnost vsakodnevne skrbi zase). V prvih štirih mesecih zdravljenja v okviru študije ProLon1 je imelo drisko 23 (82,1 %) bolnikov, do konca zdravljenja pa so jo imeli trije (10,7 %) bolniki. Dvanajst (42,9 %) bolnikov je bilo zdravljenih z loperamidom.

Motnje elektrolitov

Pri štirih (6,3 %) bolnikih so se pojavile motnje elektrolitov (hipermagneziemija, hipokaliemija, hiponatriemija). Od dveh bolnikov, pri katerih se je pojavila hipermagneziemija, sta imela dva (100 %) bolnika hipermagneziemijo stopnje 1 (opredeljeno kot > zgornja meja normalne vrednosti [ULN - upper limit of normal] do 3,0 mg/dl; > ULN do 1,23 mmol/l). Od dveh bolnikov, pri katerih se je pojavila hipokaliemija, je imel en (50 %) bolnik hipokaliemijo stopnje 1 (opredeljeno kot < spodnja meja normalne vrednosti [LLN - lower limit of normal] do 3,0 mmol/l), en (50 %) pa hipokaliemijo stopnje 3 (opredeljeno kot < 3,0 do 2,5 mmol/l; indicirana je bila hospitalizacija). Od enega bolnika, pri katerem je prišlo do hiponatriemije, je pri enem bolniku (100 %) prišlo do hiponatriemije stopnje 1 (opredeljene kot < LLN do 130 mmol/l). Dehidracijo so opazili pri treh (4,8 %) bolnikih. Od treh bolnikov, pri katerih je prišlo do dehidracije, je pri enem bolniku (33,3 %) prišlo do dehidracije stopnje 1 (opredeljene kot indicirana povečana količina peroralnih tekočin; suhe sluznice; zmanjšana kožna elastičnost), pri dveh bolnikih (66,7 %) pa do dehidracije stopnje 2 (opredeljene kot indicirana količina intravenskih tekočin).

Zvišanje vrednosti aminotransferaz

Pri 14 (50,0 %) bolnikih, ki so sodelovali v študiji ProLon1, so zabeležili zvišanje vrednosti alanin aminotransferaze. Od bolnikov z zvišano alanin aminotransferazo se je pri 11 (78,6 %) bolnikih pojavilo zvišanje stopnje 1 (opredeljeno kot več kot 3,0-kratnik ULN, če je bila izhodiščna vrednost normalna; 1,5- do 3,0-kratnik izhodiščne vrednosti, če je bila izhodiščna vrednost nenormalna), pri enem (7,1 %) bolniku se je pojavilo zvišanje stopnje 2 (opredeljeno kot > 3,0- do 5,0-kratnik ULN, če je bila izhodiščna vrednost normalna; > 3,0- do 5,0-kratnik izhodiščne vrednosti, če je bila izhodiščna vrednost nenormalna), pri dveh (14,3 %) bolnikih pa se je pojavilo zvišanje stopnje 3 (opredeljeno kot > 5,0- do 20,0-kratnik ULN, če je bila izhodiščna vrednost normalna; > 5,0- do 20,0-kratnik izhodiščne vrednosti, če je bila izhodiščna vrednost nenormalna).

Pri 18 (64,3 %) bolnikih, ki so sodelovali v študiji ProLon1, so zabeležili povišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze. Od teh bolnikov se je pri 17 (94,4 %) bolnikih pojavilo zvišanje stopnje 1 (opredeljeno kot ULN, 3,0-kratnik ULN, če je bila izhodiščna vrednost normalna; 1,5- do 3,0-kratnik izhodiščne vrednosti, če je bila izhodiščna vrednost nenormalna), pri enem (5,6 %) bolniku pa zvišanje stopnje 3 (opredeljeno kot > 5,0- do 20,0-kratnik ULN, če je bila izhodiščna vrednost normalna; > 5,0- do 20,0-kratnik izhodiščne vrednosti, če je bila izhodiščna vrednost nenormalna).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru akutnega prevelikega odmerjanja je potrebna podporna medicinska oskrba, kot je klinično indicirano, vključno z nadomeščanjem tekočin, da se prepreči neravnovesje elektrolitov, in pozorno spremljanje življenjskih znakov. Za odpravo prevelikega odmerjanja lonafarniba ni protisredstva.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni prebavil in presnove, različna zdravila za bolezni prebavil in presnove, oznaka ATC: A16AX20

Mehanizem delovanja

Lonafarnib je sredstvo za modificiranje bolezni, ki preprečuje farnezilacijo in s tem zmanjšuje kopičenje netipičnega progerina in progerinu podobnih beljakovin v notranji jedrni ovojnici celice. S tem se ohranjata celovitost in normalno delovanje celic. Kopičenje progerina in progerinu podobnih beljakovin v celicah v stenah velikih krvnih žil povzroča vnetje in fibrozo.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinično učinkovitost in varnost lonafarniba so ocenili v dveh študijah faze 2 (ProLon1 in ProLon2). Obe študiji sta bili enocentrični, odprti preskušnji z enim krakom, v katerih so ocenjevali učinkovitost in varnost lonafarniba pri bolnikih z genetsko potrjeno diagnozo HGPS ali s progeroidno laminopatijo s pomanjkljivim procesiranjem. Analiza je bila izvedena z združitvijo študij v združeno analizo, da bi ocenili razlike v preživetju med bolniki s HGPS, zdravljenimi z lonafarnibom, in bolniki, ki še niso bili zdravljeni z lonafarnibom. Analize preživetja so bile opravljene po enem, dveh in treh letih na podlagi obdobja monoterapije z lonafarnibom v okviru študije ProLon1 ali ProLon2 in na podlagi vitalnega statusa z dne 1. avgusta 2021, sicer imenovanega »zadnje spremljanje«.

V študiji ProLon1 je sodelovalo 28 bolnikov (26 bolnikov s klasično obliko HGPS, en bolnik z neklasično obliko HGPS in en bolnik s progeroidno laminopatijo s heterozigotno mutacijo *LMNA* s kopičenjem progerinu podobnih beljakovin). Bolniki so prejeli lonafarnib več kot 24 in do 30 mesecev. Bolniki so začeli zdravljenje z lonafarnibom v odmerku 115 mg/m² dvakrat na dan. Po štirih mesecih zdravljenja so pri bolnikih, ki so zdravljenje dobro prenašali, odmerek povečali na 150 mg/m² dvakrat na dan. Med 28 zdravljenimi bolniki je bilo v oceno preživetja vključenih 27 bolnikov s HGPS (16 ženskega in 11 moškega spola). Mediana starost 27 bolnikov ob začetku zdravljenja je bila 7,5 leta (razpon: od 3 do 16 let). Na začetku študije so bili vsi bolniki mlajši od 18 let.

V študijo ProLon2 je bilo vključenih 35 bolnikov (34 bolnikov s klasičnim HGPS in en bolnik z neklasičnim HGPS). Bolniki so prejeli lonafarnib več kot 12 in do 36 mesecev. Bolniki so se zdravili z lonafarnibom v odmerku 150 mg/m² dvakrat na dan. Vseh 35 zdravljenih bolnikov je bilo vključenih v oceno preživetja. Mediana starost ob začetku zdravljenja je bila 6,0 leta (razpon: od 2 do 17 let). Na začetku študije so bili vsi bolniki mlajši od 18 let.

Od 63 bolnikov v študijah ProLon1 in ProLon2 jih je 15 (24 %) potrebovalo določeno obliko prilagoditve odmerka. Enemu (2 %) bolniku so prenehali dajati zdravilo, 11 (17 %) bolnikom je bilo odmerjanje zdravila prekinjeno in trem (5 %) bolnikom so odmerek zmanjšali. Pri 10 bolnikih (10/63,

16 %) so uvedli ukrepe, povezane z motnjami v prebavilih, znanim in pogostim neželenim učinkom lonaferniba.

Retrospektivna 3-letna analiza preživetja je temeljila na podatkih o umrljivosti 62 bolnikov s HGPS (27 bolnikov v študiji ProLon1, ki se še niso zdravili, in 35 bolnikov v študiji ProLon2, ki se še niso zdravili), zdravljenih z monoterapijo z lonafernibom, ter na podatkih o ustreznih nezdravljenih bolnikih iz ločene skupine z naravnim potekom bolezni.

Povprečna življenjska doba bolnikov s HGPS, ki so se zdravili z lonafernibom, se je v prvih treh letih spremljanja povprečno povečala za 0,44 do 0,47 leta (brez prilagoditve oziroma s prilagoditvijo za starost na začetku zdravljenja). Vendar je zaradi negotovosti razpoložljivih podatkov ta vrednost lahko celo samo 2,4 meseca.

V času zadnjega spremljanja (tj. 1. avgusta 2021) se je povprečna življenjska doba bolnikov s HGPS, zdravljenih z lonafernibom, v povprečju podaljšala za 4,3 leta. Glede na to, da je informacij v podatkovnih nizih malo, je to lahko celo samo 2,6 leta. Rezultate iz časa zadnjega spremljanja je treba razlagati previdno, saj so bolniki prejeli dodatno (predvidoma koristno) zdravljenje.

Povzetek analize preživetja je v preglednici 4.

Preglednica 4: Povzetek analize preživetja za bolnike s Hutchinson-Gilfordovim sindromom progerije (zdravljenje z lonafernibom v primerjavi z zunanjo skupino z naravno anamnezo)

	Razlika v RMST* v letih (95-% IZ)	Razmerje tveganja * (95-% IZ)
Triletno spremljanje	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
Zadnje spremljanje (1. avgusta 2021)	4,338 (2,551; 6,126) P1 + P2	0,28 (0,154; 0,521) P1 + P2
Dveletno spremljanje	0,237 (0,074; 0,401) P1 + P2	0,29 (0,097; 0,838) P1 + P2
Enoletno spremljanje	0,094 (0,034; 0,154) P1 + P2	0,20 (0,054; 0,732) P1 + P2

IZ = interval zaupanja; P1 = ProLon1; P2 = ProLon2; RMST (restricted mean survival time) = omejen povprečni čas preživetja

V študijo ProLon1 je bilo vključenih 27 bolnikov, v študijo ProLon2 pa 35 bolnikov.

* Ocene temeljijo na naslednjem ujemanju: na vsakega bolnika iz skupine, ki je prejela lonafernib, je bil za primerjavo naključno izbran nezdravljeni bolnik istega spola in z iste celine. Pri bolnikih, ki so prejeli lonafernib, so zagotovili zaporedno ujemanje začetne starosti od najstarejšega do najmlajšega. Starost nezdravljenih bolnikov na začetku obravnave so določili tako, da se je ujemala s starostjo bolnika, ki je prejel lonafernib. Če je bil v ujemajočem se paru pri nezdravljenem bolniku čas spremljanja daljši kot pri bolniku, ki je prejel lonafernib, se je dolžina tega spremljanja skrajšala na čas spremljanja bolnika, zdravljenega z lonafernibom. Za regresijsko analizo RMST in Coxovo regresijsko analizo tveganja za koeficient tveganja sta bila kot dejavnika stratifikacije uporabljena spol in celina, starost na začetku zdravljenja pa kot kovariata.

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absolutne biološke uporabnosti niso ocenili. Lonafernib se absorbira peroralno. Mediana časa do najvišje koncentracije (t_{max}) je bila od 2 do 4 ure. Pri zdravih prostovoljcih je bila po uporabi večkratnih odmerkov lonaferniba (100 mg dvakrat na dan pet dni) povprečna najvišja koncentracija 964 ng/ml ugotovljena v medianem času 4 ur (razpon od 2 do 5 ur).

Pri zdravih prostovoljcih so izpostavljenost po enkratnem peroralnem odmerku 75 mg lonafarniba v obliki neodprte kapsule primerjali z izpostavljenostjo po enkratnem peroralnem odmerku 75 mg vsebine kapsule lonafarniba, zmešane s pomarančnim sokom (navodila za mešanje vsebine kapsule s pomarančnim sokom so na voljo v poglavju 6.6). Če je bila vsebina kapsule zmešana s pomarančnim sokom, se je $C_{\max}$ lonafarniba zmanjšal za 9 %, AUC pa za 8 % v primerjavi z uporabo v obliki neodprte kapsule.

Pri zdravih prostovoljcih je hrana po enkratnem peroralnem odmerku 100 mg lonafarniba zmanjšala absorpcijo lonafarniba, relativna peroralna biološka uporabnost pri netešilih osebah v primerjavi s teščili pa je bila 48 % glede na $C_{\max}$ in 77 % glede na AUC. Pri zdravih odraslih osebah uporaba večkratnih odmerkov lonafarniba s hrano ni pomembno vplivala na biološko uporabnost, je pa privedla do manjše variabilnosti med osebami (~ 16 %).

Pri zdravih prostovoljcih je bilo razmerje kopičenja 4,46 za $AUC_{\text{TAU}}/AUC_{0-12}$ in 3,36 za $C_{\max}$.

Variabilnost znotraj posameznika je 20,79 % za $C_{\max}$ in 21,13 % za AUC_{TAU} , variabilnost med osebami pa je 36,92 % za $C_{\max}$ in 50,75 % za AUC_{TAU} .

Porazdelitev

V razponu koncentracij od 0,5 do 40,0 mikrogramov/ml je vezava lonafarniba na plazemske beljakovine *in vitro* znašala ≥ 99 %. Razmerje med krvjo in plazmo je bilo od 0,992 do 1,56.

Lonafarnib kaže časovno odvisno farmakokinetiko. Primerjava študij pri zdravih odraslih prostovoljcih z enkratnim odmerkom 75 mg lonafarniba glede na 75 mg lonafarniba dvakrat na dan v obdobju petih dni kaže, da se je navidezni volumen porazdelitve po večkratnih odmerkih lonafarniba, uporabljenega pet dni, zmanjšal za 60 % (242 l oziroma 97,4 l).

Biotransformacija

Lonafarnib se večinoma presnavlja v jetrih. Lonafarnib je dosegel od 50 do 57 % profilirane radioaktivnosti v plazmi. Skupna vrednost dveh pomembnih metabolitov, zajetih v plazmi: HM17 (15,1 %) in HM21 (13,9 %); torej je bilo skupno zajete od 79 % do 86 % radioaktivnosti v plazmi. Skupne presnovne poti so zajemale oksidacijo, dehidrogenacijo in kombinacije teh dveh procesov. Večina presnovkov je bila posledica strukturnih sprememb v območju piperidinskega obroča, ki je del lonafarniba.

HM21 je farmakološko aktivni presnovek. Po peroralnem dajanju 100 mg lonafarniba dvakrat na dan pet dni je bila najvišja plazemska koncentracija HM21 94,8 ng/ml po približno 4 urah (razpon: od 3 do 6 ur), z AUC_{TAU} 864 ng h/ml. Po peroralnem dajanju 75 mg lonafarniba dvakrat na dan pet dni je bila najvišja plazemska koncentracija HM21 82,1 ng/ml po približno 3 urah (razpon: od 3 do 5 ur), z AUC_{TAU} 767 ng h/ml.

Študije presnove *in vitro* kažejo, da sta CYP3A4 in CYP3A5 v glavnem odgovorna za oksidativno presnovo lonafarniba in da je lonafarnib substrat CYP3A4, občutljiv *in vivo*.

V urinu in blatu so opredelili/ugotovili enaindvajset presnovkov. Noben posamezni neopredeljeni presnovek ni predstavljal več kot 5 % odmerka.

Prenašalci

Na podlagi podatkov *in vitro* je zelo verjetno, da je lonafarnib substrat P-glikoproteina in da ni substrat BCRP, OCT1, OATP1B1 in OATP1B3.

Izločanje

Preskušanje s ^{14}C z namenom določanja absorpcije, presnove in izločanja, ki so ga opravili pri zdravih prostovoljcih po enkratnem odmerku lonafarniba, je pokazalo, da se je na zdravilo vezana radioaktivnost primarno izločala z blatom. Povprečno skupno izločanje radioaktivnosti v blatu je bilo 61 %, v urinu pa manj kot 1 %, do 24 ur po odmerku (skupni rezultat v študiji masne bilance je bil ~ 62 %).

Lonafarnib kaže časovno odvisno farmakokinetiko. Primerjava študij pri zdravih odraslih prostovoljcih z enkratnim odmerkom 75 mg lonafarniba glede na 75 mg lonafarniba dvakrat na dan v obdobju petih dni kaže, da se je očistek lonafarniba zmanjšal za 75 % (48,2 l/h oziroma 12,1 l/h), $t_{1/2}$ pa se je po večkratnih odmerkih lonafarniba v obdobju petih dni povečal za 60 % (3,5 h oziroma 5,6 h).

Posebne populacije

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter zdravljenja z lonafarnibom niso proučevali. Pri bolnikih z blago in zmerno jetrno okvaro je sočasna uporaba enkratnega peroralnega odmerka 50 mg lonafarniba (v kombinaciji z enkratnim peroralnim odmerkom 100 mg ritonavirja) pokazala podobno izpostavljenost lonafarnibu kot pri ujemajoči se normalni kontrolni skupini (normalno delovanje jeter). Ti rezultati kažejo, da pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.2). Lonafarnib je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3) zaradi predvidenega varnostnega tveganja dekompenzacije zaradi tveganja za drisko (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Lonafarnib (in najverjetneje HM21) se obsežno presnavlja v jetrih. Zato je zelo verjetno, da zmanjšano delovanje jeter povzroči večjo izpostavljenost lonafarnibu (učinek na HM21 ni znan) (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic zdravljenja z lonafarnibom niso proučevali (glejte poglavje 4.4). Lonafarnib in HM21 se v urinu izločata le v omejenem obsegu. Zato se ne pričakuje, da bi okvara ledvic vplivala na izpostavljenost lonafarnibu in HM21.

Spol

Pri zdravih prostovoljcih farmakokinetični podatki po enkratnem peroralnem odmerku 100 mg lonafarniba kažejo, da je izpostavljenost lonafarnibu ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$) pri ženskah višja (44 % višja) kot pri moških. Spol je imel manjši učinek (26 %) na C_{max} kot na $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$.

Starost

Pri zdravih prostovoljcih farmakokinetični podatki po enkratnem peroralnem odmerku 100 mg lonafarniba kažejo, da je izpostavljenost lonafarnibu ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$) pri starejših osebah višja (59 % višja pri osebah, starih 65 let ali več) kot pri mlajših osebah, starih od 18 do 45 let. Starost je imela manjši učinek (27 %) na C_{max} kot na $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Lonafarnib ni vplival na interval QT ali QTc pri morskih prašičkih, pri opicah pa niso opazili sprememb elektrokardiograma (EKG). Pri ocenjeni izpostavljenosti, podobni izpostavljenosti, ugotovljeni pri ljudeh, je imel lonafarnib skromne in posamezne učinke na interval QT na EKG pri podganah.

V študijah, ki so pri opicah trajale do eno leto, ni bilo mogoče določiti ravni brez opaznih neželenih učinkov (NOAEL). V trimesečnih in enoletnih študijah toksičnosti so opazili sistemsko toksičnost pri podganah in opicah po večkratnem peroralnem dajanju lonafarniba v odmerkih ≥ 30 oziroma $\geq 10 \text{ mg/kg/dan}$, kar ustreza izpostavljenosti, nižji od izpostavljenosti, ugotovljene pri bolnikih. Med izsledki toksičnosti so bili zaviranje delovanja kostnega mozga, toksičnost za moda in limfoidna toksičnost pri podganah in opicah, spremembe na ledvicah pri podganah (vakuolizacija, mineralizacija in nekroza notranje ledvične medule) ter driska in elektroretinografske spremembe pri opicah. V trimesečni študiji toksičnosti pri opicah so pri majhnem številu opic, ki so prejemale 60 mg/kg/dan ,

kar ustreza podobni izpostavljenosti, ugotovljeni pri ljudeh (pri odmerku 150 mg/m² dvakrat na dan), opazili akutno obolevnost zaradi krvavitve v več organih. V študijah toksičnosti pri opicah so pri ≥ 40 mg/kg/dan opazili pojav očesne enocelične nekroze mrežničnih fotoreceptorjev. V trimesečni študiji spremljanja so spremembe pri elektroretinografiji opazili pri odmerkih ≥ 15 mg/kg/dan, vključno z znatnimi spremembami skotopičnih amplitud pri 60 mg/kg/dan, kar kaže na motnje celic paličic in poslabšanje nočnega vida. Ocenili so, da je vrednost NOAEL za očesno toksičnost za lonafernib 20 mg/kg/dan, kar ustreza podobni izpostavljenosti, ugotovljeni pri ljudeh (pri odmerku 150 mg/m² dvakrat na dan).

Pri podganjih samicah se je pri odmerkih lonaferniba ≥ 30 mg/kg/dan povečala izguba plodov pred ugnezditvijo in po njej ter zmanjšalo število živih plodov. Pri tem odmerku so opazili tudi zmanjšano telesno maso pri materi in manjšo telesno maso plodov. Ocenili so, da vrednost NOAEL za toksičnost za mater in leglo F1 znaša 10 mg/kg/dan, kar ustreza ocenjeni stopnji izpostavljenosti, nižji od izpostavljenosti, ugotovljene pri ljudeh pri odmerku 150 mg/m² dvakrat na dan.

Pri podganjih in opičjih samcih so opazili toksičnost za reproduktivne organe, vključno z manjšo maso mod in epididimisa, aspermijo, spremenjeno spermatogenezo in debrisom spermatogonijev pri podganjih samcih pri ≥ 90 mg/kg/dan ter manjšo maso testisov pri opičjih samcih pri najnižjem preskušenem odmerku 10 mg/kg/dan. NOAEL ali najnižji preskušeni odmerek za te učinke ustreza stopnjam izpostavljenosti, nižjim od izpostavljenosti, ugotovljenih pri ljudeh pri odmerku 150 mg/m² dvakrat na dan.

Pri klinično pomembnih izpostavljenostih pri kuncih brez toksičnosti za mater je lonafernib pokazal teratogeni potencial, pri čemer so opazili povečano pojavnost malformacij in variacij pri skeletnem razvoju ploda pri najnižjem preskušenem odmerku 10 mg/kg/dan, kar ustreza stopnji izpostavljenosti, nižji od stopnje, ugotovljene pri ljudeh pri odmerku 150 mg/m² dvakrat na dan. Toksičnost za mater so opazili pri ≥ 40 mg/kg/dan, toksičnost za mater in zarodek oziroma plod, vključno s splavom, spremembo barve urina, izgubo telesne mase, povečano izgubo po ugnezditvi in zmanjšano telesno maso ploda, pa so opazili pri odmerku 120 mg/kg/dan, kar ustreza izpostavljenosti, večji od izpostavljenosti, ugotovljene pri ljudeh (~ 2-krat oziroma 25-krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh pri odmerku 150 mg/m² dvakrat na dan). V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah lonafernib ni imel neželenih učinkov na generaciji F1 in F2. Po peroralni uporabi pri podganah v laktaciji se lonafernib izloča v mleko, pri čemer je povprečno razmerje med koncentracijo v mleku in plazmi 1,5 po 12 urah.

Na podlagi rezultatov preskušanj *in vitro*, vključno s testi bakterijskih reverzних mutacij in testom kromosomskih aberacij z uporabo človeških limfocitov iz periferne krvi, lonafernib na splošno ne pomeni genotoksičnega tveganja. Pri testu mikronukleusa na mišjih kosteh *in vivo* lonafernib ni bil genotoksičen pri odmerkih do 50 oziroma 60 mg/kg/dan (intraperitonealna injekcija) pri mišjih samcih in samicah. Vendar pa so te velikosti odmerkov manjše od ustreznega kliničnega odmerka.

Kancerogenega potenciala lonaferniba niso proučili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

povidon
poloksamer
premreženi natrijev karmelozat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Ovoj kapsule

želatina (E 171)
titanov dioksid
rumeni železov oksid (E 172)
rdeči železov oksid (E 172) (samo 75 mg kapsule)
sončnični lecitin (E 322)

Črnilo

šelak
črni železov oksid (E 172)
propilenglikol
raztopina amoniaka
kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini. Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago. Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Platenka iz HDPE, ki vsebuje sušilno sredstvo v posodici in kapsule, z indukcijskim pečatom in polipropilensko zaporko. Velikost pakiranja: 30 trdih kapsul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Bolniki, ki kapsul ne morejo pogoltniti celih

Če kapsul ni mogoče pogoltniti celih, jih lahko odprete in vsebino kapsule zmešate s pomarančnim sokom.

Korak 1: S čisto merico odmerite 5 ml ali 10 ml pomarančnega soka. Lahko se odločite za 5 ml ali 10 ml pomarančnega soka.

Korak 2: Nalijte pomarančni sok, izmerjen v **koraku 1**, v čisto skodelico.

Korak 3: Držite kapsulo nad skodelico, v kateri je pomarančni sok. S palcema in kazalcema držite kapsulo na obeh straneh. Kapsulo nežno zasučite in povlecite narazen.

Korak 4: Vsebino kapsule izpraznite neposredno v skodelico s pomarančnim sokom.

Korak 5: S čisto žličko dobro premešajte vsebino kapsule in pomarančni sok. Če boste vzeli samo eno kapsulo, preskočite na **korak 7**. Če boste vzeli dve kapsuli, nadaljujte s **korakom 6**.

Korak 6: Če boste vzeli dve kapsuli, ponovite korake od 1 do 5 z drugo kapsulo. Ko to opravite, nadaljujte s **koraki 7, 8 in 9**.

Korak 7: Vso mešanico zaužijte skupaj s hrano približno v 10 minutah po pripravi. Vsak odmerek je treba zmešati in zaužiti v 10 minutah. Mešanica se pripravi samo takrat, ko jo je treba zaužiti.

Korak 8: Merico, ki ste jo uporabili za merjenje pomarančnega soka, splaknite in napolnite s 5 ml vode za vsako kapsulo, zmešano s pomarančnim sokom.

Korak 9: Vodo, izmerjeno v **koraku 8**, nalijte v skodelico, ki ste jo uporabili za mešanje zdravila Zokinvy s pomarančnim sokom. Vodo v skodelici nežno zavrtite. Popijte vodo.

Bolniki s telesno površino med 0,30 m² in 0,38 m², bolniki, ki jemljejo zdravilo Zokinvy in šibek zaviralec CYP3A ter imajo dolgotrajne toksične učinke, ali bolniki z disfunkcionalnim polimorfizmom CYP3A4, ki potrebujejo manjši dnevni odmerek 50 mg ali manj.

Bolniki s telesno površino med 0,30 m² in 0,38 m² potrebujejo dnevni odmerek 75 mg (37,5 mg dvakrat na dan). Nekateri bolniki, ki jemljejo zdravilo Zokinvy sočasno s šibkim zaviralcem CYP3A in pri katerih se pojavljajo dolgotrajni neželeni učinki, ali bolniki z disfunkcionalnim polimorfizmom CYP3A4 morda potrebujejo dnevni odmerek 50 mg (25 mg dvakrat na dan). Da se doseže ustrezni odmerek v teh primerih, je treba 75-mg ali 50-mg kapsulo zdravila Zokinvy zmešati z 10 ml pomarančnega soka. Zaužije se samo polovica 10-ml mešanice, odmerek pa bo znašal 25 mg ali 37,5 mg.

Korak 1: Čisto merico napolnite z 10 ml pomarančnega soka.

Korak 2: Nalijte pomarančni sok, izmerjen v **koraku 1**, v čisto skodelico za mešanje.

Korak 3: Glede na navodila zdravnika vzemite 75-mg ali 50-mg kapsulo zdravila Zokinvy in jo držite nad skodelico s pomarančnim sokom. S palcem in kazalcema držite kapsulo na obeh straneh. Kapsulo nežno zasučite in povlecite narazen.

Korak 4: Vsebino kapsule izpraznite neposredno v skodelico s pomarančnim sokom.

Korak 5: S čisto žličko dobro premešajte vsebino kapsule in pomarančni sok.

Korak 6: Nalijte 5 ml pomarančnega soka in mešanice iz posode, v kateri ste jo zmešali, v čisto merico.

Korak 7: 5 ml mešanice zaužijte skupaj s hrano približno v 10 minutah po pripravi. Vsak odmerek je treba zmešati in zaužiti v 10 minutah. Mešanica se pripravi samo takrat, ko jo je treba zaužiti.

Korak 8: Napolnite merico, ki ste jo uporabili za zaužitje mešanice, s 5 ml vode.

Korak 9: Vodo v merici nežno zavrtite. Popijte vodo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

EU/1/22/1660/001

EU/1/22/1660/002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve pridobitve: 18. julij 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov podjetja, odgovornega za sproščanje serij

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Bruner Straße 63/18-19
A-1230 Dunaj
Avstrija

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v šestih mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Neintervencijska študija o varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet (PASS): za dodatno opredelitev varnosti, učinkovitosti in z zdravjem povezane kakovosti življenja za zdravilo Zokinvy pri bolnikih s Hutchinson-Gilfordovim sindromom progerije ali s progeroidno laminopatijo s pomanjkljivim procesiranjem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti rezultate prospektivne opazovalne kohortne študije, ki temelji na registru.	Letna poročila o študijah bodo predložena skupaj s ponovno letno oceno.

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (ZOKINVY 50 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Zokinvy 50 mg trde kapsule
lonafarnib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 50 mg lonafarniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne zaužijte sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini. Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1660/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zokinvy 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI (ZOKINVY 50 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Zokinvy 50 mg trde kapsule
lonafarnib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 50 mg lonafarniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne zaužijte sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini. Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1660/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (ZOKINVY 75 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Zokinvy 75 mg trde kapsule
lonafarnib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 75 mg lonafarniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne zaužijte sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojni. Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1660/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zokinvy 75 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI (75 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Zokinvy 75 mg trde kapsule
lonafarnib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 75 mg lonafarniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne zaužijte sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini. Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1660/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Zokinvy 50 mg trde kapsule

Zokinvy 75 mg trde kapsule

lonafarnib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zokinvy in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zokinvy
3. Kako jemati zdravilo Zokinvy
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zokinvy
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zokinvy in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Zokinvy

Zdravilo Zokinvy vsebuje učinkovino lonafarnib.

Za kaj se zdravilo Zokinvy uporablja

To zdravilo se uporablja za zdravljenje bolnikov, starih 12 mesecev ali več, z naslednjimi redkimi boleznimi:

- Hutchinson-Gilfordov sindrom progerije
- progeroidna laminopatija s pomanjkljivim procesiranjem

Te bolezni so posledica sprememb genov, ki so potrebne za tvorbo določenih beljakovin. Običajne različice teh beljakovin pomagajo ohranjati trdnost in stabilnost celic. Vendar spremenjeni geni povzročajo kopičenje škodljivih oblik beljakovin, ki se imenujejo progerin ali progerinu podobne beljakovine. Te škodljive beljakovine povzročajo celične poškodbe, ki so podobne učinkom staranja.

Kako zdravilo Zokinvy deluje

Zdravilo Zokinvy deluje tako, da pomaga zmanjšati kopičenje škodljivega progerina ali progerinu podobnih beljakovin.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zokinvy

Ne jemljite zdravila Zokinvy

- če ste alergični na lonafernib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- z zdravili, znanimi kot močni zaviralci CYP3A (ti lahko zmanjšajo razgradnjo zdravila Zokinvy v telesu, kar povzroča več neželenih učinkov; glejte poglavje Druga zdravila in zdravilo Zokinvy v nadaljevanju);
- z zdravilom midazolam;
- z zdravili atorvastatin, lovastatin, simvastatin;
- če imate hudo okvaro jeter.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Zokinvy se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Nemudoma obvestite svojega zdravnika, če:

- ste starejši od 10 let. Rezultati zdravljenja se lahko razlikujejo glede na starost ob začetku jemanja zdravila Zokinvy;
- dalj časa bruha ali imate dolgotrajno drisko in dolgotrajno izgubo apetita ali telesne mase (glejte poglavje 4);
- začnete jemati zdravilo proti driski, loperamid. Zaradi medsebojnega delovanja zdravila Zokinvy in loperamida je pomembno, da vam zdravnik zagotovi navodila za odmerjanje in spremlja uporabo tega zdravila;
- imate operacijo. Pri jemanju zdravila Zokinvy ne smete uporabljati midazolama, zdravila, ki se običajno uporablja med kirurškim posegom. Zdravnik vam lahko da navodila za takšno situacijo;
- imate zvišane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah. Ko jemljete to zdravilo, mora zdravnik spremljati delovanje vaših jeter;
- se pojavijo kakršni koli simptomi težav z ledvicami. Ko jemljete to zdravilo, mora zdravnik spremljati delovanje vaših ledvic;
- opazite kakršne koli nove spremembe vida. Ko jemljete to zdravilo, mora zdravnik spremljati vaš vid in zdravje oči;
- jemljete zdravilo, ki je zmeren ali močan induktor CYP3A. Tem vrstam zdravil se je treba izogibati (glejte poglavje Druga zdravila in zdravilo Zokinvy v nadaljevanju);
- jemljete zdravilo, ki je zmeren zaviralec CYP3A. Tem vrstam zdravil se je treba izogibati (glejte poglavje Druga zdravila in zdravilo Zokinvy v nadaljevanju);
- imate znan disfunkcionalni polimorfizem CYP3A4;
- imate progeroidni sindrom, ki ga povzroča mutacija gena, ki ni *LMNA* ali *ZMPSTE24*, in ne povzroča kopičenja škodljivih beljakovin, ki se imenujejo progerin ali progerinu podobne beljakovine. Ne pričakuje se, da bi bilo zdravilo Zokinvy učinkovito pri tovrstnih progeroidnih sindromih. Primeri progeroidnih sindromov, pri katerih se ne pričakuje, da bi zdravilo Zokinvy koristilo, so: Wernerjev sindrom, Bloomov sindrom, Rothmund-Thomsonov sindrom, Cockaynov sindrom, pigmentna kseroderma, trihotiodistrofija in ataksija-teleangiektazija.

Otroci

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 12 mesecev, ker ga pri tej starostni skupini niso proučevali.

Druga zdravila in zdravilo Zokinvy

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nekatera zdravila lahko medsebojno delujejo z zdravilom Zokinvy, če se jemljejo skupaj. Z zdravilom Zokinvy se ne smejo uporabljati naslednja zdravila:

- zdravila, ki so močni zaviralci CYP3A (ti lahko zmanjšajo razgradnjo zdravila Zokinvy v telesu, kar povzroča več neželenih učinkov; vprašajte farmacevta ali zdravnika, ali je katero koli drugo vaše zdravilo te vrste);
- zdravila, ki so šibki ali zmerni zaviralci CYP3A (ti lahko zmanjšajo razgradnjo zdravila Zokinvy v telesu, kar povzroča več neželenih učinkov; vprašajte farmacevta ali zdravnika, ali je katero koli drugo

vaše zdravilo te vrste). Kadar jemljete šibek ali zmeren zaviralec CYP3A, vam lahko zdravnik začasno zmanjša odmerek zdravila Zokinvy;

- midazolam (uporablja se za zdravljenje epileptičnih napadov in za kirurške posege – če načrtujete kirurški poseg, povejte svojemu zdravniku, da jemljete zdravilo Zokinvy);
- atorvastatin, lovastatin ali simvastatin (ki se uporabljajo za zniževanje ravni holesterola v krvi);
- zdravila, ki so močni, zmerni ali šibki induktorji CYP3A (ti lahko povečajo razgradnjo zdravila Zokinvy v telesu, zato je zdravilo manj učinkovito; vprašajte farmacevta ali zdravnika, ali je katero koli drugo vaše zdravilo te vrste);
- loperamid (uporablja se za zdravljenje driske). Odmerek loperamida ne sme preseči 1 mg na dan. Otroci, mlajši od 2 let, ne smejo jemati loperamida;
- metformin (uporablja se za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2);
- zdravila, ki so substrati CYP2C19 (vprašajte farmacevta ali zdravnika, ali je katero koli drugo vaše zdravilo te vrste). Če morate vzeti substrat CYP2C19, vam bo zdravnik morda moral prilagoditi odmerek substrata CYP2C19 in vas pozorneje spremljati glede neželenih učinkov;
- šentjanževka ali zdravila, ki vsebujejo šentjanževko (zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje blage depresije);
- zdravila, ki so substrati P-glikoproteina (vprašajte farmacevta ali zdravnika, ali je katero koli drugo vaše zdravilo te vrste). Če morate vzeti substrat P-glikoproteina, vam bo zdravnik morda moral prilagoditi odmerek substrata P-glikoproteina in pozorneje spremljati neželene učinke;
- zdravila, ki so substrati OCT1 (vprašajte farmacevta ali zdravnika, ali je katero koli drugo vaše zdravilo te vrste);
- peroralna kontracepcijska sredstva.

Zdravilo Zokinvy skupaj s hrano in pijačo

Ne jemljite zdravila Zokinvy skupaj s hrano ali pijačo, ki vsebuje grenivke, brusnice, granatna jabolka ali seviljsko (grenko) pomarančo (na primer pomarančna marmelada). Hrana ali pijača, ki vsebuje to sadje, lahko poveča neželene učinke zdravila Zokinvy.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravila Zokinvy niso preskušali pri nosečnicah.

Uporaba zdravila Zokinvy se ne priporoča v nosečnosti.

Ženske v rodni dobi morajo v času jemanja zdravila Zokinvy in še najmanj en teden po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo. Moški s partnerkami v rodni dobi morajo v času jemanja zdravila Zokinvy in še najmanj tri mesece po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če za kontracepcijo uporabljate sistemske steroide, dodajte pregradno kontracepcijsko metodo.

Ni znano, ali se zdravilo Zokinvy izloča v materino mleko in bi lahko vplivalo na dojenega otroka. Če želite dojit, se z zdravnikom pogovorite o koristih in možnih tveganjih dojenja ali prenehanja jemanja zdravila Zokinvy.

Ni še znano, ali to zdravilo vpliva na plodnost pri moških ali ženskah.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Zokinvy ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Zokinvy se lahko pojavi utrujenost.

Zdravilo Zokinvy vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako jemati zdravilo Zokinvy

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Zdravilo Zokinvy se jemlje v odmerku 1 ali 2 kapsuli dvakrat na dan s hrano v presledku približno 12 ur (zjutraj in zvečer). Odmerek zdravila Zokinvy je odvisen od vaše telesne višine in mase.
- Ustrezen začetni odmerek zdravila Zokinvy vam bo določil zdravnik. To lahko pomeni jemanje kapsul različnih jakosti, da se doseže pravilna količina. Po štirih mesecih zdravljenja z zdravilom Zokinvy vam zdravnik lahko poveča odmerek.
- Poskrbite, da boste vedeli, koliko kapsul morate vzeti pri vsakem odmerku in kakšno jakost kapsule potrebujete. Zaposlite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, da to zapiše (vključno z barvo kapsul, ki jih je treba vzeti za vsak odmerek).
- Kapsule vzemite s hrano in jih poplaknite z zadostno količino vode, da jih boste lažje pogoltnili. Jemanje zdravila Zokinvy skupaj s hrano lahko pomaga zmanjšati neželene učinke.

Če ne morete pogoltniti cele kapsule zdravila Zokinvy

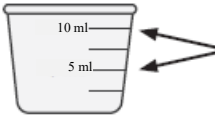
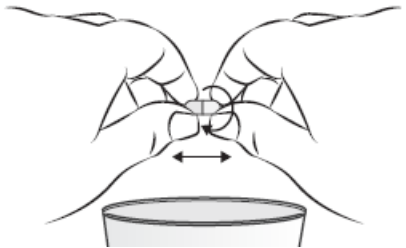
- Če ne morete pogoltniti cele kapsule zdravila Zokinvy, upoštevajte naslednja navodila za mešanje vsebine kapsule s pomarančnim sokom.

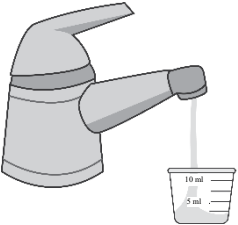
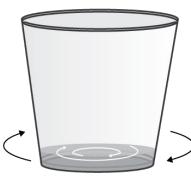
Kaj potrebujete za mešanje zdravila Zokinvy s pomarančnim sokom

- Za vsako uporabo zmešajte svež odmerek zdravila Zokinvy.
- Pripravite ustrezno število kapsul zdravila Zokinvy za svoj odmerek. Kapsulo ali kapsule položite na čisto in ravno površino.
- Uporabite samo pomarančni sok. Za mešanje zdravila Zokinvy ne uporabljajte drugih pijač.
- Čista merica z označenima merama za 5 ml in 10 ml.
- Čista skodelica za vsako kapsulo zdravila Zokinvy, ki jo boste zmešali.
- Čista žlička za mešanje mešanice.



Kako zmešati zdravilo Zokinvy s pomarančnim sokom

Korak 1: • S čisto merico odmerite 5 ml ali 10 ml pomarančnega soka. • Lahko se odločite za 5 ml ali 10 ml pomarančnega soka.	
Korak 2: Nalijte pomarančni sok, izmerjen v koraku 1, v čisto skodelico.	
Korak 3: • Kapsulo zdravila Zokinvy in držite nad skodelico s pomarančnim sokom. • S palcema in kazalcema držite kapsulo na obeh straneh. • Kapsulo nežno zasučite in povlecite narazen.	
Korak 4: Vso vsebino kapsule izpraznite v skodelico s pomarančnim sokom.	
Korak 5: • S čisto žličko dobro premešajte vsebino kapsule in pomarančni sok. • Če boste vzeli samo eno kapsulo, preskočite na korak 7. • Če boste vzeli dve kapsuli, nadaljujte s korakom 6	
Korak 6: • Če boste vzeli dve kapsuli, ponovite korake od 1 do 5 z drugo kapsulo. • Ko je druga kapsula zmešana, dva obroka lahko združite v eno skodelico ali pa ostaneta v dveh skodelicah. • Ko to opravite, nadaljujte s koraki 7, 8 in 9.	

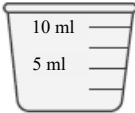
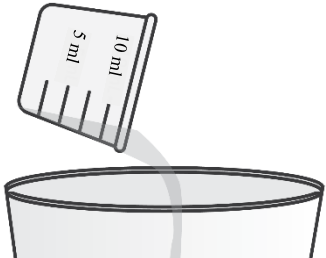
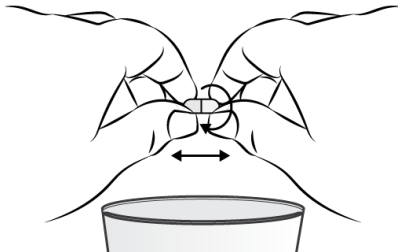
Korak 7: Vso mešanico zdravila Zokinvy zaužijte: • skupaj s hrano • približno v 10 minutah po pripravi. Vsak odmerek je treba zmešati in zaužiti v 10 minutah. Mešanica se pripravi samo takrat, ko jo je treba zaužiti.	ZAUŽIJTE V 10 minutah 
Korak 8: Merico, ki ste jo uporabili za merjenje pomarančnega soka, splaknite in napolnite s 5 ml vode za vsako kapsulo, zmešano s pomarančnim sokom.	
Korak 9: • Vodo, izmerjeno v koraku 8, nalijte v skodelico, ki ste jo uporabili za mešanje zdravila Zokinvy s pomarančnim sokom (a). • Vodo v skodelici nežno zavrtite (b). Popijte vodo.	(a) 
	(b) 

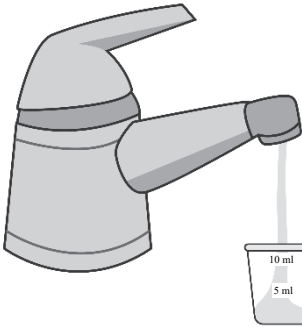
Bolniki s telesno površino med 0,30 m² in 0,38 m², ki začnajo zdravljenje z zdravilom Zokinvy, bolniki, ki sočasno z zdravilom Zokinvy jemljejo šibek zaviralec CYP3A in pri katerih se pojavijo dolgotrajni neželeni učinki, ter bolniki z disfunkcionalnim polimorfizmom CYP3A4, potrebujejo manjši dnevni odmerek 50 mg ali manj.

Preden začnete mešati zdravilo Zokinvy s pomarančnim sokom, preberite Kaj potrebujete za mešanje zdravila Zokinvy s pomarančnim sokom.

Pri bolnikih s telesno površino med 0,30 m² in 0,38 m² je dnevni začetni odmerek zdravila Zokinvy 75 mg (37,5 mg dvakrat na dan s hrano). Vsak odmerek se pripravi na novo s 75-mg kapsulo in zmeša z 10 ml pomarančnega soka. Zaužije se polovica 10-ml mešanice.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Zokinvy in šibek zaviralec CYP3A ter pri katerih se pojavijo dolgotrajni neželeni učinki, ali pri bolnikih z disfunkcionalnim polimorfizmom CYP3A4 lahko zdravnik zmanjša dnevni odmerek zdravila Zokinvy za 50 %. Vsak odmerek pripravite na novo. Če je vaš zmanjšan dnevni odmerek 50 mg (25 mg dvakrat na dan), zmešajte vsebino 50 mg kapsule v 10 ml pomarančnega soka. Zaužije se polovica 10-ml mešanice. Na splošno vam bo zdravnik 14 dni po prenehanju zdravljenja s šibkim zaviralcem CYP3A ali ob prenehanju neželenih učinkov odmerek povečal na prejšnjo raven. Zdravnik vam bo zagotovil posebna navodila.

Korak 1: Čisto merico napolnite z 10 ml pomarančnega soka.	 Napolnite z 10 ml pomarančnega soka
Korak 2: Nalijte pomarančni sok, izmerjen v koraku 1, v čisto skodelico za mešanje.	
Korak 3: - Glede na navodila zdravnika vzemite 75-mg ali 50-mg kapsulo zdravila Zokinvy in jo držite nad skodelico s pomarančnim sokom. - S palcema in kazalcema držite kapsulo na obeh straneh. - Kapsulo nežno zasučite in povlecite narazen.	
Korak 4: Vso vsebino kapsule izpraznite v skodelico s pomarančnim sokom.	
Korak 5: S čisto žličko dobro premešajte vsebino kapsule in pomarančni sok.	

Korak 6: Nalijte 5 ml mešanice pomarančnega soka in zdravila Zokinvy iz posode, v kateri ste jo zmešali, v čisto merico.	 Napolnite do 5 ml
Korak 7: Zaužijte 5 ml mešanice zdravila Zokinvy in pomarančnega soka iz merice: • skupaj s hrano • približno v 10 minutah po pripravi Vsak odmerek je treba zmešati in zaužiti v 10 minutah. Mešanica se pripravi samo takrat, ko jo je treba zaužiti.	ZAUŽIJTE V 10 minutah 
Korak 8: Merico, ki ste jo uporabili za zaužitje mešanice zdravila Zokinvy in pomarančnega soka, napolnite s 5 ml vode.	 Napolnite do 5 ml
Korak 9: Vodo v merici nežno zavrtite. Popijte vodo.	

Med jemanjem zdravila Zokinvy pijte veliko vode

Pomembno je, da med jemanjem zdravila Zokinvy pijete veliko vode in drugih tekočin. To lahko prispeva k zmanjšanju težav, povezanih z drisko ali bruhanjem.

Zdravnika povprašajte o količini vode ali drugih tekočin, ki jih morate vsak dan popiti.

Zdravnik se bo z vami pogovoril o tem, katere tekočine lahko pijete, in s tem zagotovil, da vsak dan zaužijete pravilno količino tekočin.

Ne jejte hrane in ne pijte sokov, ki vsebujejo grenivke, brusnice, granatna jabolka ali seviljske pomaranče (znane tudi kot kisle ali grenke pomaranče).

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zokinvy, kot bi smeli

Če ste vzeli več kapsul, kot bi smeli, prenehajte jemati zdravilo in se posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Zokinvy

Če pozabite vzeti odmerek in do naslednjega načrtovanega odmerka ostane osem ur ali več, izpuščeni odmerek vzemite čim prej z nekaj hrane. Če je do naslednjega načrtovanega odmerka manj kot osem ur, preskočite izpuščeni odmerek in nadaljujte jemanje zdravila Zokinvy z naslednjim načrtovanim odmerkom.

Če ste prenehali jemati zdravilo Zokinvy

Ne prenehajte jemati zdravila Zokinvy, ne da bi se o tem posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki. Nemudoma obvestite svojega zdravnika, če:

- vam je dolgo časa slabo, bruha ali imate dolgotrajno drisko, ki povzroča izgubo teka, izgubo telesne mase ali dehidracijo. Bruhanje ali driska sta zelo pogosta (pojavita se pri več kot 1 od 10 bolnikov) in lahko povzročita pomanjkanje elektrolitov, kar zahteva podporno oskrbo. Zdravnik bo morda spremljal vašo telesno maso, apetit ter količino zaužite hrane in pijače, da bi ugotovil morebitno stanje elektrolitov.

Če opazite katerega koli od zgoraj navedenih resnih neželenih učinkov, o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zvišane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah, kar kaže na obremenitev jeter
- bolečine v želodcu
- utrujenost
- zaprtje
- okužbe sinusov ali druge okužbe zgornjih dihal
- znižana vrednost hemoglobina, ugotovljena pri krvnih preiskavah
- zmanjšan bikarbonat, ugotovljen pri krvnih preiskavah

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bolečine v telesu, vključno z bolečinami v hrbtu in bolečinami v udih
- zvišana telesna temperatura
- znižanje ravni natrija, kalija, albumina, kreatinina, ugotovljeno pri krvnih preiskavah
- zvišanje ravni magnezija, ugotovljeno pri krvnih preiskavah
- kašelj
- flatulenca (vetrovi)
- izpuščaji
- pruritus (srbeča koža)
- možganska ishemija (možganska kap)
- glavobol
- izcedek iz nosu

- zamašen nos
- krvavitev iz nosu
- boleče grlo
- depresija
- oralne pustule (razjede v ustih)
- boleče, ogojku podobno otekanje v bližini anusa (perirektalni absces)
- pljučnica
- gripa
- zmanjšanje števila krvnih celic (kot na primer število belih krvnih celic), ugotovljeno pri krvnih preiskavah
- mravljinčenje v dlaneh in stopalih;
- omotica;
- draženje, vnetje ali razjede debelega črevesa (kolitis)
- prebavne motnje (lahko vključujejo občutek napihnjenosti, neugodja, občutek prevelike sitosti ali pline)
- vnetje želodčne sluznice (gastritis)
- krvavitve iz debelega črevesa, danke ali anusa
- suha koža
- potemnitev kože (hiperpigmentacija)
- bolečina v prsnem košu
- mrzlica
- zlom zoba.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zokinvy

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake „Uporabno do“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini. Plastenke shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago. Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zokinvy

- Učinkovina je lonafarnib.
Zdravilo Zokinvy, 50 mg trde kapsule: ena kapsula vsebuje 50 mg lonafarniba.
Zdravilo Zokinvy, 75 mg trde kapsule: ena kapsula vsebuje 75 mg lonafarniba.
- Druge sestavine zdravila so:
Vsebina kapsule: premreženi natrijev karmelozat (glejte poglavje 2 „Zdravilo Zokinvy vsebuje natrij“), magnezijev stearat, poloksamer, povidon in brezvodni koloidni silicijev dioksid

Ovojnica kapsule:

50-miligramske trde kapsule zdravila Zokinvy: želatina, titanov dioksid, rumeni železov oksid in sončnični lecitin

75-miligramske trde kapsule zdravila Zokinvy: želatina, titanov dioksid, rumeni železov oksid, rdeči železov oksid in sončnični lecitin

Tiskarsko črnilo: šelak, črni železov oksid

Izgled zdravila Zokinvy in vsebina pakiranja

50-miligramske trde kapsule zdravila Zokinvy so neprozorne rumene trde kapsule, s črnim črnilom označene z „LNF“ in „50“.

75-miligramske trde kapsule zdravila Zokinvy so neprozorne svetlo oranžne trde kapsule, s črnim črnilom označene z „LNF“ in „75“.

Pakiranje v plastenki vsebuje 30 trdih kapsul in sušilno sredstvo. Sušilno sredstvo je v posodici in ta je vključena v plastenko, ki vsebuje kapsule.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Bruner Straße 63/18-19
A-1230 Dunaj
Avstrija

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano mesec LLLL

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“.

To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.