

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zokinvy 50 mg hårde kapsler

Zokinvy 75 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Zokinvy 50 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder 50 mg lonafarnib.

Zokinvy 75 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder 75 mg lonafarnib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel)

Zokinvy 50 mg hårde kapsler

Hård kapsel størrelse 4 (5 mm x 14 mm), ugenomsigtig gul med "LNF" og "50" trykt med sort.

Zokinvy 75 mg hårde kapsler

Hård kapsel størrelse 3 (6 mm x 16 mm), ugenomsigtig lys orange med "LNF" og "75" trykt med sort.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zokinvy er indiceret til behandling af patienter i alderen 12 måneder og derover med en genetisk bekræftet diagnose af Hutchinson-Gilford progeria-syndrom eller en ikke-normalt udviklende progeroid laminopati i forbindelse med enten en heterozygot *LMNA*-mutation med progerin-lignende proteinakkumulering eller en homozygot eller sammensat heterozygot *ZMPSTE24*-mutation.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør indledes af en læge med erfaring i behandling af patienter med bekræftede progeroide syndromer eller patienter med sjældne genetiske metaboliske syndromer.

Dosering

Startdosis

For alle indikationer er den anbefalede startdosis 115 mg/m² to gange dagligt. Du Bois-formlen blev anvendt i kliniske studier og bør anvendes til at beregne kropsoverflade med henblik på dosering. Alle samlede daglige doser bør afrundes til nærmeste 25 mg og fordeles på to lige store, eller næsten lige store, doser (se tabel 1). Doserne bør tages med ca. 12 timers mellemrum (morgen og aften).

Tabel 1: Anbefalet startdosis og administrationsplan for dosering på 115 mg/m² baseret på kropsoverflade

Kropsoverflade (m ²)	Samlet daglig dosis afrundet til nærmeste 25 mg	Dosis om morgenen (antal kapsler)		Dosis om aftenen (antal kapsler)	
		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	

* For patienter med en kropsoverflade på 0,30 m² til 0,38 m² skal indholdet af en 75 mg-kapsel blandes med 10 ml appelsinjuice. Halvdelen af blandingen (5 ml) svarer til en dosis på 37,5 mg lonafarnib. Denne dosis tilberedes og indtages to gange dagligt (se pkt. 6.6).

Vedligeholdelsesdosis

Efter 4 måneders behandling med en startdosis på 115 mg/m² to gange dagligt bør dosis øges til en vedligeholdelsesdosis på 150 mg/m² to gange dagligt (morgen og aften). Alle samlede daglige doser bør afrundes til nærmeste 25 mg og fordeles på to lige store, eller næsten lige store, doser (se tabel 2).

Tabel 2: Anbefalet vedligeholdelsesdosis og administrationsplan for en dosis på 150 mg/m² baseret på kropsoverflade

Kropsoverflade (m ²)	Samlet daglig dosis afrundet til nærmeste 25 mg	Dosis om morgenen (antal kapsler)		Dosis om aftenen (antal kapsler)	
		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

Glemte dosis

Hvis en dosis glemmes, skal dosen tages så hurtigt som muligt op til 8 timer før næste planlagte dosis i forbindelse med mad. Hvis der er mindre end 8 timer til den næste planlagte dosis, bør den glemte dosis springes over, og dosisregimet bør genoptages ved den næste planlagte dosis.

Patienter, der får en startdosis på 115 mg/m² og har en kropsoverflade på 0,30 m² til 0,38 m²
 Patienterne skal have en daglig dosis på 75 mg (37,5 mg to gange dagligt). Indholdet af en 75 mg lonafarnib-kapsel bør blandes med 10 ml appelsinjuice. Kun halvdelen af 10-ml-blandingens indtages (se pkt. 6.6).

Dosisjustering hos patienter med vedvarende opkastning og/eller diarré, der medfører dehydrering eller vægttab

Hos patienter, der har øget deres dosis til 150 mg/m² to gange dagligt og oplever gentagne episoder med opkastning og/eller diarré, der medfører dehydrering eller vægttab (se pkt. 4.4), kan dosen reduceres til startdosen på 115 mg/m² to gange dagligt. Alle daglige doser bør afrundes til nærmeste 25 mg og fordeles på to lige store, eller næsten lige store, doser (se tabel 1).

Forebyggelse eller behandling af opkastning og/eller diarré, der fører til dehydrering eller vægttab
Forebyggelse eller behandling af opkastning og/eller diarré med et antiemetisk middel og/eller diarrémiddel kan overvejes (se pkt. 4.4).

Dosisjustering hos patienter, der allerede tager en moderat CYP3A-hæmmer (se pkt. 4.5)

Når lonafarnib tilføjes til et eksisterende behandlingsregime med en moderat CYP3A-hæmmer, kan det være rimeligt med en lavere startdosis af lonafarnib. Hvis den moderate CYP3A-hæmmer, der tages samtidig, seponeres, kan lonafarnib-dosen øges (dosering baseret på kropsoverfladen).

Dosisjustering hos patienter, der samtidig får en svag CYP3A-hæmmer, og som oplever vedvarende toksicitet (se pkt. 4.5)

Patientens daglige dosis af lonafarnib bør reduceres med 50 %, og den reducerede daglige dosis bør fordeles på to lige store doser. Hver dosis bør afrundes til nærmeste 25 mg. Dosisregimet er enten 25 mg to gange dagligt, 50 mg to gange dagligt eller 75 mg to gange dagligt. Patienter med en reduceret daglig dosis på 50 mg (25 mg to gange dagligt), bør blande indholdet af en 50 mg lonafarnib-kapsel med 10 ml appelsinjuice for at opnå den rette dosis. Kun halvdelen (5 ml) af 10-ml-blandingen indtages (se pkt. 6.6). QTc-monitorering anbefales, mens patienten samtidig får en svag CYP3A-hæmmer og behandles med 50 % af den indicerede dosis lonafarnib på grund af vedholdende toksicitet. Patienten bør genoptage den dosis af lonafarnib, der er indiceret ud fra kropsoverflade, 14 dage efter at toksiciteten er helt forsvundet eller seponering af den svage CYP3A-hæmmer.

Dosisjustering hos patienter med kendte dysfunktionelle polymorfier i CYP3A4

Patientens daglige dosis af lonafarnib bør reduceres med 50 %, og den reducerede daglige dosis bør fordeles på to lige store doser. Hver dosis bør afrundes til nærmeste 25 mg. Dosisregimet er enten 25 mg to gange dagligt, 50 mg to gange dagligt eller 75 mg to gange dagligt. Patienter med en reduceret daglig dosis på 50 mg (25 mg to gange dagligt), bør blande indholdet af en 50 mg lonafarnib-kapsel med 10 ml appelsinjuice for at opnå den rette dosis. Kun halvdelen (5 ml) af 10-ml-blandingen indtages (se pkt. 6.6). QTc-monitorering anbefales.

Dosisjustering hos patienter, der har behov for parenteral midazolam i forbindelse med et operativt indgreb

Samtidig brug af midazolam er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.5). Patienter, der har behov for parenteral midazolam i forbindelse med et operativt indgreb, bør seponere lonafarnib i 14 dage før og 2 dage efter administration af midazolam.

Særlige interaktioner med mad og drikke

Lonafarnib bør ikke tages sammen med mad eller juicer, der indeholder grapefrugt, tranebær, granatæbler eller Sevilla-appelsiner (f.eks. appelsinmarmelade), også kaldet sure eller bitre appelsiner (se pkt. 4.5). Hvis lonafarnib tages sammen med mad eller drikke, der indeholder disse frugter eller frugtjuicer, kan det øge de bivirkninger, der er forbundet med lonafarnib.

Særlige populationer

Patienter med nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (henholdsvis Child-Pugh A eller B). Lonafarnib er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Lonafarnib er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Da lonafarnib og metabolitten HM21 kun udskilles i begrænset omfang via urin, er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Doseringen er den samme hos voksne og børn på 12 måneder og derover.

Lonafarnibs sikkerhed og virkning hos børn under 12 måneder er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 5.1).

Administration

Lonafarnib er beregnet til oral anvendelse. Kapslen bør synkes hel. Kapslen bør ikke tygges. Hver dosis tages sammen med mad.

Patienter, der ikke kan synke kapslen hel, vejledes i at blande indholdet af kapslen med appelsinjuice i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller et andet medlem af farnesyltransferase-klassen eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig anvendelse af stærke CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.5).

Samtidig anvendelse af lægemidler, der fortrinsvis metaboliseres af CYP3A4, såsom midazolam, atorvastatin, lovastatin og simvastatin (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

Patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) (se pkt. 5.2).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Alder ved behandlingsstart

Behandling med lonafarnib bør påbegyndes, så snart diagnosen er stillet. De kliniske data viser, at den forventede overlevelsesfordel ved behandling med lonafarnib hos patienter med Hutchinson-Gilford progeria-syndrom (HGPS), der påbegyndte behandlingen i en alder af 10 år eller derover, er mindre end hos dem, der påbegyndte behandlingen i en yngre alder (se pkt. 5.1).

Indledning af behandling med lonafarnib hos ældre patienter bør afvejes mod bivirkningerne (dvs. opkastning, kvalme og diarré) i de første måneder af behandlingen.

Gastrointestinale bivirkninger og dehydrering

Der er indberettet elektrolytforstyrrelser (hypermagnesiæmi, hypokaliæmi, hyponatriæmi) (se pkt. 4.8). Sværhedsgraden af gastrointestinale bivirkninger, navnlig i de første 4 måneder af behandlingen, bør overvåges nøje. Når der forekommer gastrointestinale bivirkninger, bør patientens vægt, kalorieindtag og væskeindtag overvåges regelmæssigt. I nogle tilfælde kan vedvarende diarré medføre hypovolæmi, der bør behandles ved infusion eller oralt.

Patienter, der oplever diarré og behandles med diarrélægemidlet loperamid, bør overvåges for bivirkninger forbundet med øget eksponering for loperamid (se pkt. 4.5).

Patienter, der har behov for parenteral midazolam i forbindelse med et operativt indgreb

Samtidig administration af lonafarnib og midazolam er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.5) på grund af øget risiko for ekstrem sedation og respirationsdepression. Hos patienter, der har behov for midazolam

som en anæstetikomponent i forbindelse med et kirurgisk indgreb, bør behandlingen med lonafarnib seponeres i 14 dage før og 2 dage efter administration af parenteral midazolam.

Unormal leverfunktion

Der er indberettet forhøjede leverenzymmer, f.eks. aspartataminotransferase eller alaninaminotransferase (se pkt. 4.8). Tegn og symptomer på nedsat leverfunktion bør vurderes på et konsekvent grundlag. Leverfunktionen bør måles årligt eller ved nyopståede eller forværrede tegn eller symptomer på leverdysfunktion.

Nefrotoksicitet

Lonafarnib forårsagede nefrotoksicitet hos rotter med ændringer i klinisk kemi og urinanalyse, ved plasmaeksposering omtrent svarende til den humane dosis (se pkt. 5.3). Tegn og symptomer på nedsat nyrefunktion bør vurderes på et konsekvent grundlag. Nyrefunktionen bør måles årligt eller ved nyopståede eller forværrede tegn eller symptomer, der er forbundet med nedsat nyrefunktion.

Retinal toksicitet

Lonafarnib forårsagede et stavcelle-afhængigt nedsat syn ved svagt lysniveau hos aber ved plasmaeksposeringer svarende til den humane dosis (se pkt. 5.3). Der bør foretages en oftalmologisk vurdering årligt og ved nyopståede synsforstyrrelser under behandlingen.

Samtidig anvendelse af moderate og stærke CYP3A-induktorer

Samtidig anvendelse af moderate og stærke CYP3A-induktorer kan nedsætte virkningen af lonafarnib, og de bør undgås (se pkt. 4.5).

Samtidig anvendelse af CYP3A-hæmmere

Samtidig anvendelse af lonafarnib og stærke CYP3A-hæmmere er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.5).

Samtidig anvendelse af svage CYP3A-induktorer

Samtidig anvendelse af svage CYP3A-induktorer kan nedsætte virkningen af lonafarnib og bør undgås. Hvis anvendelsen af disse ikke kan undgås, er det ikke nødvendigt at justere dosis (se pkt. 4.5).

Patienter med kendte dysfunktionelle polymorfier i CYP3A4

Patienter med en kendt dysfunktionel polymorfi i CYP3A4 bør begynde behandlingen med 50 % af den indicerede dosis. QTc-monitorering er nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.5).

Andre progeroide syndromer

Lonafarnib forventes ikke at være effektivt til behandling af progeroide syndromer, der er forårsaget af mutationer i andre gener end *LMNA* eller *ZMPSTE24*, og laminopatier, der ikke er forbundet med akkumulering af progerinlignende proteiner. Lonafarnib forventes ikke at være effektivt til behandling af følgende progeroide syndromer: Werner-syndrom, Bloom-syndrom, Rathmund-Thomson-syndrom, Cockaynes syndrom, xeroderma pigmentosum, trichothiodystrofi og ataksi-telangiektasi.

Hjælpstoffer med kendt effekt

Zokinvy indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis og er således stort set "natriumfrit".

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lonafarnib metaboliseres af CYP3A4 og -3A5 og vides også at være en moderat CYP3A4-hæmmer. Derfor autohæmmer det metabolismen heraf. Der er en ca. 4 gange stigning i C_{max} efter flere doser af lonafarnib (75 mg to gange dagligt i 6 dage) sammenlignet med enkeltdosis lonafarnib (75 mg). Baseret på C_{max} - og AUC-værdierne, var en akkumulering af det aktive stof ved *steady state* tydelig. Det samme gjorde sig gældende for lonafarnibs primære metabolit, men med en nedsat størrelsesorden.

Virkning af andre aktive stoffer på lonafarnib

Stærke CYP3A-hæmmere

Når lonafarnib blev administreret sammen med ketoconazol, en stærk CYP3A-hæmmer, hos raske voksne forsøgspersoner, øgede ketoconazol (200 mg i 5 doser) lonafarnib (enkeltdosis på 50 mg) C_{max} med 3,7 gange, og AUC med 5,3 gange. Dette kan øge risikoen for bivirkninger. Samtidig brug af lonafarnib og stærke CYP3A-hæmmere er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Moderate CYP3A-hæmmere

Når fluconazol (200 mg én gang dagligt i 4 dage), en moderat CYP3A4-hæmmer, tilføjes til et lonafarnib regime med flere doser (75 mg to gange dagligt i 6 dage, derefter administreret sammen med fluconazol i 4 dage), anses forskellene i lonafarnib eksponering ikke for at være klinisk relevante (ingen ændring i C_{max} og en 1,2 gange reduktion i AUC). Der er ikke observeret nogen yderligere hæmning ud over den autohæmmende virkning efter flere doser lonafarnib, når den moderate CYP3A4-hæmmer fluconazol tilføjes til regimet. En tilføjelse af lonafarnib til et eksisterende regime, der omfatter en moderat CYP3A4-hæmmer, kræver imidlertid forsigtighed, og det kan være rimeligt med en lavere startdosis (se pkt. 4.2 og 4.4).

Svage CYP3A-hæmmere

Der er ikke udført lægemiddelinteraktionsstudier med en svag CYP3A-hæmmer. Det anses ikke for nødvendigt at justere dosis. Hvis samtidig brug af en svag CYP3A-hæmmer inducerer vedholdende toksicitet, bør dosen af lonafarnib dog reduceres med 50 %, og QTc-monitorering anbefales (se pkt. 4.2 og 6.6).

Stærke CYP3A-induktorer

Samtidig administration af en enkelt oral dosis på 50 mg lonafarnib (kombineret med en enkelt oral dosis på 100 mg ritonavir) efter 600 mg rifampin én gang dagligt i 8 dage medførte, at C_{max} for lonafarnib blev reduceret med 12,5 gange, og AUC med 50 gange, sammenlignet med rifampin alene hos raske voksne frivillige. Der foreligger ingen virkningsdata, der viser, at lonafarnib forbliver effektivt, når det administreres samtidig med en stærk CYP3A-induktor. Samtidig brug af lonafarnib og en stærk CYP3A-induktor bør derfor undgås, og der bør søges terapeutiske alternativer (se pkt. 4.4).

Moderate CYP3A-induktorer

Der er ikke udført interaktionsstudier med en moderat CYP3A-induktor. Der foreligger ingen virkningsdata, der viser, at lonafarnib forbliver effektivt, når det gives samtidig med en moderat CYP3A-induktor. Samtidig brug af lonafarnib og en moderat CYP3A-induktor bør derfor undgås, og der bør søges terapeutiske alternativer (se pkt. 4.4).

Svage CYP3A-induktorer

Der er ikke udført interaktionsstudier med en svag CYP3A-induktor. Der foreligger ingen virkningsdata, der viser, at lonafarnib forbliver effektivt, når det gives samtidig med en svag CYP3A-induktor. Samtidig brug af lonafarnib og en svag CYP3A-induktor bør derfor undgås, og der bør søges efter terapeutiske alternativer (se pkt. 4.2 og 4.4). Hvis samtidig administration af en svag CYP3A-

induktor ikke kan undgås, fastholdes den aktuelle dosis af lonafarnib. Hvis patienten ikke allerede er blevet eskaleret til vedligeholdelsesdosen på 150 mg/m² to gange dagligt, bør tidspunktet for den planlagte øgning af dosis fastholdes.

Fødevarer og udvalgte juicer, der påvirker lonafarnibs metabolisme

Grapefrugt, tranebær, granatæbler og Sevilla-appelsiner (f.eks. appelsinmarmelade), også kaldet sure eller bitre appelsiner, hæmmer CYP3A-systemet. Indtagelse af mad eller juice, der indeholder disse frugter, bør undgås under behandling med lonafarnib (se pkt. 4.2).

Virkning af lonafarnib på andre aktive stoffer

CYP3A4-substrater

Lonafarnib er en hæmmer af CYP3A4. Når lonafarnib blev administreret samtidig med CYP3A4-substratet midazolam hos raske voksne personer, førte flerdosis lonafarnib (100 mg to gange dagligt i 5 på hinanden følgende dage) til en stigning i midazolam (en enkelt 3 mg oral dosis) C_{max} med 2,8 gange og i AUC med 7,4 gange. Denne interaktion øger dermed risikoen for ekstrem sedering og respirationsdepression. Derfor er samtidig anvendelse af lonafarnib og midazolam kontraindiceret (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Der er ikke udført interaktionsstudier med HMG-CoA-reduktasehæmmere. HMG-CoA-reduktasehæmmerne atorvastatin, lovastatin og simvastatin er alle afhængige af CYP3A til metabolisme. Lonafarnib er en potent *in vivo*-CYP3A-mekanisme-baseret hæmmer, og når det gives samtidig med enten atorvastatin, lovastatin eller simvastatin, forventes lonafarnib at øge plasmakoncentrationen af disse statiner. Dette medfører øget risiko for myopati, herunder rabdomyolyse. Samtidig brug af lonafarnib og atorvastatin, lovastatin og simvastatin er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Loperamid

Når lonafarnib blev administreret sammen med loperamid hos raske voksne forsøgspersoner, øgede flere doser af lonafarnib (100 mg to gange dagligt i 5 på hinanden følgende dage) loperamid (enkeldosis på 2 mg oralt) C_{max} med 3,1 gange, og AUC med 4,0 gange. Dosen af loperamid bør ikke overstige 1 mg dagligt (se pkt. 4.4). Hvis der skal administreres mere end 1 mg loperamid dagligt, bør dosis efter behov øges langsomt og med forsigtighed efter behov for at behandle diarré.

CYP2C19-substrater

Når lonafarnib blev administreret sammen med CYP2C19-substratet omeprazol hos raske voksne forsøgspersoner, øgede flere doser af lonafarnib (75 mg to gange dagligt i 5 på hinanden følgende dage) omeprazol (enkelt 40 mg oral dosis) C_{max} med 28 %, og AUC med 60 %. Patienter, der tager lægemidler, som er CYP2C19-substrater, bør i denne periode overvåges for potentielle bivirkninger, med justering af dosis efter behov.

MATE1 og MATE2-K

Baseret på *in vitro*-data er lonafarnib en MATE1/MATE2-K-hæmmer ved klinisk relevante maksimale systemiske koncentrationer og kan potentielt fremskynde en klinisk relevant interaktion. På nuværende tidspunkt er det eneste identificerede klinisk relevante substrat af MATE1/MATE2-K metformin. Samtidig brug af metformin og lonafarnib bør undgås. Hvis metformin er påkrævet, bør klinikerne nøje overvåge patienten for interaktioner med lonafarnib.

P-glykoprotein-substrater

Når lonafarnib blev administreret sammen med P-glykoproteinsubstratet fexofenadin hos raske voksne forsøgspersoner, øgede flere doser af lonafarnib (100 mg to gange dagligt i 5 på hinanden følgende

dage) fexofenadin (enkelt oral dosis på 180 mg) C_{max} med 21 %, og AUC med 24 %. Når lonafarnib administreres samtidig med P-glykoproteinsubstrater (f.eks. digoxin, dabigatran), hvor minimale koncentrationsændringer kan føre til alvorlig eller livstruende toksicitet-, bør der overvåges for bivirkninger, med justering af dosis af P-glykoproteinsubstratet i overensstemmelse med den godkendte produktmærkning.

OCT1-substrater

In vitro-studier viser, at lonafarnib er en OCT1-hæmmer ved klinisk relevante systemiske koncentrationer. Den kliniske relevans kendes dog ikke på nuværende tidspunkt.

Perorale antikonceptiva

Der er ikke udført studier til vurdering af interaktionen mellem samtidig anvendelse af lonafarnib og perorale antikonceptiva. Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektiv prævention under behandling med Zokinvy og i mindst 1 uge efter den sidste dosis (se pkt. 4.6).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fødedygtige alder/prævention til mænd og kvinder

Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektiv prævention under behandling med Zokinvy og i mindst 1 uge efter den sidste dosis. Mænd med kvindelige partnere i den fødedygtige alder skal anvende effektiv prævention under behandling med Zokinvy og i mindst 3 måneder efter den sidste dosis.

Virkningerne af Zokinvy på kontrceptive steroider er ikke undersøgt. Der skal tilføjes en barrieremetode, hvis der anvendes systemiske steroider som prævention.

Graviditet

Der foreligger ingen eller kun begrænsede oplysninger om anvendelse af lonafarnib hos gravide kvinder. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Det frarådes at tage lonafarnib under graviditet og hos kvinder i den fødedygtige alder, der ikke anvender prævention.

Amning

Det vides ikke, om lonafarnib udskilles i human mælk. Dyreforsøg har vist, at lonafarnib udskilles i mælk (se nærmere i pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Der skal træffes beslutning om enten at ophøre med amning eller at seponere behandling med lonafarnib, og i den forbindelse skal fordelene ved amning for barnet og de terapeutiske fordele for moderen tages i betragtning.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om lonafarnibs indvirkning på fertiliteten hos mennesker. I dyreforsøg medførte lonafarnib ændringer i de mandlige og kvindelige forplantningsorganer og resorptioner (se pkt. 5.3). Den potentielle virkning af lonafarnib på fertiliteten hos mennesker kendes ikke på nuværende tidspunkt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Lonafarnib påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Træthed kan forekomme efter administration af lonafarnib (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst forekommende bivirkninger er: opkastning (86 %), diarré (78 %), forhøjet aspartataminotransferase (64 %), forhøjet alaninaminotransferase (50 %), nedsat appetit (41 %), kvalme (38 %), mavesmerter (35 %), træthed (29 %), vægttab (27 %), forstoppelse (18 %) og infektioner i de øvre luftveje (11 %). De fleste bivirkninger forekom inden for de første 4 uger efter behandlingsstart og faldt generelt støt med stigende behandlingsvarighed.

De alvorligste bivirkninger er forhøjet alaninaminotransferase (3,6 %), forhøjet aspartataminotransferase (3,6 %), cerebral iskæmi (3,2 %), pyreksi (1,6 %) og dehydrering (1,6 %).

Oversigt over bivirkninger

De bivirkninger, der forekom i de kliniske studier, er vist i tabel 3 efter systemorganklasse og foretrukket term. Hyppigheden defineres som: meget almindelige ($\geq 1/10$), almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældne ($< 1/10.000$) eller ikke kendte (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet i rækkefølge efter aftagende forekomst inden for hver systemorganklasse.

Tabel 3: Bivirkninger

Systemorganklasse	Meget almindelige	Almindelige
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion i de øvre luftveje	Infektion Rinitis Gastroenteritis Influenza Oral pustel Perirektal absces Lungebetændelse Sinuitis
Blod og lymfesystem	Nedsat hæmoglobin	Nedsat antal hvide blodlegemer
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit Vægttab	Dehydrering Hypermagnesiæmi Hypokaliæmi Hypoalbuminæmi Hyponatriæmi
Psykiatriske forstyrrelser		Nedtrykthed
Nervesystemet		Cerebral iskæmi Hovedpine Svimmelhed Paræstesi
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste Epistaxis Laryngeale/oropharyngeale smerter Tilstoppet næse
Mave-tarm-kanalen	Opkastning Diarré Kvalme Mavesmerter ^a Forstoppelse	Luft i maven Colitis Dyspepsi Gastritis Nedre gastrointestinal blødning
Lever og galdeveje	Forhøjet aspartataminotransferase Forhøjet alaninaminotransferase Nedsat bikarbonat i blodet	Nedsat kreatinin i blodet
Hud og subkutane væv		Udslæt Pruritus Tør hud Hyperpigmentering af huden
Knogler, led, muskler og bindevæv		Smerter i bevægeapparatet Rygsmerte Smerter i ekstremiteterne
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Feber Brystsmerte Kulderystelser
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Tandfraktur

^a Mavesmerter omfatter mavesmerter og øvre mavesmerter

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger (opkastning [85,7 %], diarré [77,8 %], kvalme [38,1 %]) var de hyppigst indberettede bivirkninger. Af patienterne med behandlingsrelateret opkastning oplevede 29 (53,7 %) patienter grad 1-opkastning (defineret som ingen intervention påkrævet), mens 25 (46,3 %) patienter oplevede grad 2-opkastning (defineret som ambulans intravenøs hydrering; medicinsk intervention påkrævet). Af disse patienter med behandlingsrelateret kvalme havde 23 (95,8 %) patienter grad 1-

kvalme (defineret som appetitløshed uden ændring i spisevaner), mens 1 (4,2 %) patient havde grad 2-kvalme (defineret som nedsat oral indtagelse uden signifikant vægttab, dehydrering eller fejlernæring). I løbet af de første 4 måneders behandling i ProLon1 oplevede 19 (67,9 %) patienter opkastning, mens 10 (35,7 %) patienter oplevede kvalme. Ved afslutningen af behandlingen havde 4 (14,3 %) patienter brug for antiemetika eller kvalmestillende midler (se pkt. 4.4). I alt 4 patienter ophørte med behandlingen, oftest på grund af kvalme eller opkastning.

De fleste patienter med behandlingsrelateret diarré (ca. 94 %) havde mild eller moderat diarré; 38 (77,6 %) patienter indberettede grad 1-diarré (defineret som en stigning på mindre end 4 afføringer om dagen over baseline), mens 8 (16,3 %) patienter indberettede grad 2 behandlingsrelateret diarré (defineret som en stigning på 4-6 afføringer om dagen over baseline; begrænsning almindelig daglig levevis (ADL)). Tre (6,1 %) patienter indberettede grad 3-diarré (defineret som en stigning på 7 eller flere afføringer om dagen i forhold til baseline, indlæggelse indiceret, stor stigning i *stomioutput* i forhold til baseline, begrænsning i at udføre egenomsorg i dagligdagen). I løbet af de første 4 måneders behandling i ProLon1 havde 23 (82,1 %) patienter diarré; ved afslutningen af behandlingen havde 3 (10,7 %) patienter diarré. Tolv (42,9 %) patienter blev behandlet med loperamid.

Elektrolytforstyrrelser

4 (6,3 %) patienter oplevede elektrolytforstyrrelser (hypermagnesæmi, hypokaliæmi, hyponatriæmi). Af de 2 patienter, der oplevede hypermagnesæmi, havde 2 (100 %) patienter grad 1-hypermagnesæmi (defineret som > den øvre grænse for normal [ULN] til 3,0 mg/dl; > ULN til 1,23 mmol/l). Af de 2 patienter, som oplevede hypokaliæmi, havde 1 (50 %) patient grad 1-hypokaliæmi (defineret som < nedre grænse for normal [LLN] til 3,0 mmol/l), og 1 (50 %) patient havde grad 3-hypokaliæmi (defineret som < 3,0 til 2,5 mmol/l; indlæggelse indiceret). Af den 1 patient, der oplevede hyponatriæmi, havde 1 (100 %) grad 1-hyponatriæmi (defineret som < LLN til 130 mmol/l). Dehydrering forekom hos 3 (4,8 %) patienter. Af de 3 patienter, der oplevede dehydrering, fik 1 patient (33,3 %) grad 1-dehydrering (defineret som øget mængde orale væsker indiceret; tørre slimhinder; reduceret hudturgor), og 2 patienter (66,7 %) fik grad 2-dehydrering (defineret som intravenøs væske indiceret).

Forhøjede aminotransferaser

Der blev registreret forhøjet aminotransferase hos 14 (50,0 % af patienterne) ProLon1-patienter. Af patienterne med forhøjet alaninaminotransferase oplevede 11 (78,6 %) patienter en grad 1-stigning (defineret som større end ULN til 3,0 gange ULN, hvis baseline var normal; 1,5 til 3,0 gange baseline, hvis baseline var unormal), 1 (7,1 %) patient oplevede en grad 2-stigning (defineret som > 3,0 til 5,0 gange ULN, hvis baseline var normal; > 3,0 til 5,0 x baseline, hvis baseline var unormal), og 2 (14,3 %) patienter oplevede en grad 3-stigning (defineret som > 5,0 til 20,0 x ULN, hvis baseline var normal; > 5,0 til 20,0 x baseline, hvis baseline var unormal).

Øget aspartataminotransferase blev registreret for 18 (64,3 %) ProLon1-patienter. Af disse patienter oplevede 17 (94,4 %) patienter en grad 1-stigning (defineret som større end ULN til 3,0 gange ULN, hvis baseline var normal; 1,5 til 3,0 gange baseline, hvis baseline var unormal), og 1 (5,6 %) patient oplevede en grad 3-stigning (defineret som > 5,0 til 20,0 x ULN, hvis baseline var normal; > 5,0 til 20,0 x baseline, hvis baseline var unormal).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af akut overdosering bør understøttende medicinsk behandling gives som klinisk indiceret, herunder væskeerstatning for at undgå elektrolytforstyrrelser, samt tæt overvågning af vitale tegn. Der findes ingen antidot mod lonafarnib til at modvirke overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøjelseskanal- og stofskifteprodukter, diverse fordøjelseskanal- og stofskifteprodukter, ATC-kode: A16AX20

Virkningsmekanisme

Lonafarnib er et sygdomsmodificerende middel, som forhindrer farnesylering, hvorved akkumulering af aberrant progerin og progerinlignende proteiner i cellens indre nuklearmembran reduceres. Det betyder, at celleintegriteten og den normale funktion opretholdes. Akkumuleringen af progerin og progerinlignende proteiner i cellerne i de store blodkars vægge forårsager inflammation og fibrose.

Klinisk virkning og sikkerhed

Lonafarnibs kliniske virkning og sikkerhed er vurderet i to fase 2-studier (ProLon1 og ProLon2). Begge studier var enkeltcenter-, ikkeblindede studier med en enkelt behandlingsarm. Studierne vurderede lonafarnibs virkning og sikkerhed hos patienter med genetisk bekræftet HGPS eller en ikkenormalt udviklende progeroid laminopati. Analysen blev udført ved at kombinere studierne i en puljet analyse med henblik på at vurdere forskellene i overlevelse mellem de HGPS-patienter, der blev behandlet med lonafarnib, og dem, der var lonafarnib-naive. Der blev udført overlevelsesanalyser efter 1, 2 og 3 år på grundlag af perioden med monoterapi med lonafarnib i enten ProLon1 eller ProLon2, med anvendelse af den vitale status pr. 1. august 2021, også benævnt seneste opfølgning.

Der var 28 patienter i ProLon1 (26 patienter med klassisk HGPS, 1 patient med ikke-klassisk HGPS og 1 patient med en progeroid laminopati med en *LMNA*-heterozygot-mutation med progerinlignende proteinakkumulering). Patienterne fik lonafarnib i en periode på 24-30 måneder. Patienterne påbegyndte behandlingen med lonafarnib i en dosis på 115 mg/m² to gange dagligt. Efter 4 måneders behandling fik de patienter, der tålte behandlingen, en dosisøgning til 150 mg/m² to gange dagligt. Blandt de 28 behandlede patienter indgik 27 patienter med HGPS (16 kvindelige og 11 mandlige) i vurderingen af overlevelse. Den mediane alder ved behandlingsstart for de 27 patienter var 7,5 år (interval: 3-16 år). Ved studiets start var alle patienter under 18 år.

Der var 35 patienter i ProLon2 (34 patienter med klassisk HGPS og 1 patient med ikke-klassisk HGPS). Patienterne fik lonafarnib over 12-36 måneder. Patienterne blev behandlet med lonafarnib i en dosis på 150 mg/m² to gange dagligt. De 35 behandlede patienter indgik alle i vurderingen af overlevelse. Den mediane alder ved behandlingsstart var 6,0 år (interval: 2 til 17 år). Ved studiets start var alle patienter under 18 år.

Af de 63 patienter i ProLon1 og ProLon2 havde 15 (24 %) behov for en form for dosisjustering. Én (2 %) patient stoppede, 11 (17 %) patienter fik afbrudt dosis, og 3 (5 %) patienter fik reduceret dosis. Hos 10 patienter (10/63, 16 %) var virkningen forbundet med en gastrointestinal forstyrrelse, en kendt og almindelig bivirkning ved lonafarnib.

Den retrospektive 3-årige overlevelsesanalyse var baseret på mortalitetsdata fra 62 HGPS-patienter (27 behandlingsnaive patienter i ProLon1 og 35 behandlingsnaive patienter i ProLon2), som blev behandlet med lonafarnib som monoterapi, og data fra matchede, ubehandlede patienter i et særskilt kohortestudie med spontanforløb.

Den gennemsnitlige levetid for HGPS-patienter, der blev behandlet med lonafarnib, steg med gennemsnitligt 0,44-0,47 år (henholdsvis uden og med justering for alder ved behandlingsstart) gennem de første 3 års opfølgning. På grund af de tilgængelige datas usikkerhed kan stigningen være helt ned til 2,4 måneder.

Ved det seneste opfølgningstidspunkt (dvs. 1. august 2021) steg den gennemsnitlige levetid for HGPS-patienter, der blev behandlet med lonafarnib, med gennemsnitligt 4,3 år. I betragtning af den begrænsede information i datasættene kan stigningen være helt nede på 2,6 år. Resultaterne for det seneste opfølgningstidspunkt bør fortolkes med en vis forsigtighed, da patienterne gennemgik yderligere (potentielt gavnlige) behandlinger.

Sammenfatningen af overlevelsesanalysen fremgår af tabel 4.

Tabel 4: Sammenfatning af overlevelsesanalyse for patienter med Hutchinson-Gilford progeria-syndrom (behandlet med lonafarnib i forhold til en gruppe patienter i et eksternt kohortestudie med spontanforløb).

	Forskel i RMST* i år (95 %-KI)	Hazard ratio* (95 %-KI)
3-års opfølgning	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
seneste opfølgning (1. august 2021)	4,338 (2,551, 6,126) P1 + P2	0,28 (0,154, 0,521) P1 + P2
2-års opfølgning	0,237 (0,074, 0,401) P1 + P2	0,29 (0,097, 0,838) P1 + P2
1-års opfølgning	0,094 (0,034, 0,154) P1 + P2	0,20 (0,054, 0,732) P1 + P2

KI = konfidensinterval; P1 = ProLon1, P2 = ProLon2; RMST = begrænset gennemsnitlig overlevelsestid

Der var 27 patienter i ProLon1 og 35 patienter i ProLon2.

* Estimeraterne er baseret på følgende matching: For hver lonafarnib-patient blev der udvalgt en tilfældig matchende ubehandlet patient af samme køn og fra samme kontinent. Lonafarnib-patienterne blev matchet sekventielt fra den lonafarnib-patient, der var ældst ved behandlingsstart, til den, der var yngst. Alderen ved påbegyndelse af behandlingen af den ubehandlede patient i et matchet par blev fastsat til lonafarnib-patientens alder. Hvis en ubehandlet patient havde en længere opfølgning end den lonafarnib-behandlede patient i et matchet par, blev denne opfølgning tildelt længden af den lonafarnib-behandlede patients opfølgning. Regressionsanalyse for den proportionale RMST- og Cox-hazardregression for hazard ratio havde køn og kontinent som stratificeringsfaktorer og alder ved behandlingsstart som kovarians.

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår". Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at indhente fuldstændige oplysninger om lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Absolut biotilgængelighed er ikke vurderet. Lonafarnib absorberes oralt. Den mediane tid til maksimal koncentration (t_{max}) var 2-4 timer. Efter administration af flere doser lonafarnib (100 mg to gange dagligt i 5 dage) hos raske forsøgspersoner var den gennemsnitlige maksimale maksimumkoncentration 964 ng/ml observeret ved en mediantid på 4 timer (2-5 timers interval).

Hos raske frivillige blev eksponeringen efter en enkelt oral dosis på 75 mg lonafarnib indtaget som en intakt kapsel sammenlignet med eksponeringen efter en enkelt oral dosis på 75 mg lonafarnib som kapselindhold blandet med appelsinjuice (se vejledning om blanding af kapslens indhold med appelsinjuice i pkt. 6.6). Når kapselindholdet blev blandet med appelsinjuice, blev C_{max} for lonafarnib reduceret med 9 %, og AUC blev reduceret med 8 % sammenlignet med administration som en intakt kapsel.

Efter en enkelt oral dosis på 100 mg lonafarnib hos raske frivillige nedsatte fødeindtagelse absorptionen af lonafarnib, og den relative orale biotilgængelighed ved ikke-fastende betingelser i forhold til fastende betingelser var hhv. 48 % og 77 %, baseret på hhv. C_{max} og AUC. Gentagen

administration af lonafarnib sammen med mad hos raske voksne frivillige havde ingen signifikant virkning på biotilgængeligheden og medførte lavere interindividuel variabilitet (~16 %).

Hos raske forsøgspersoner skønnes akkumulationsforholdet at være 4,46 for AUC_{TAU}/AUC_{0-12} og 3,36 for C_{max} .

Den intraindividuelle variabilitet er 20,79 % for C_{max} og 21,13 % for AUC_{TAU} , og den interindividuelle variabilitet er 36,92 % for C_{max} og 50,75 % for AUC_{TAU} .

Fordeling

Lonafarnibs *in vitro*plasmaproteinbinding var ≥ 99 % i koncentrationsområdet mellem 0,5 og 40,0 mikrogram/ml. Blod/plasma-forholdet var 0,992 til 1,56.

Lonafarnib udviser tidsafhængig farmakokinetik. En sammenligning af studier af raske voksne frivillige, der fik 75 mg lonafarnib som enkeltdosis, og tilsvarende forsøgspersoner, der fik 75 mg lonafarnib to gange dagligt i 5 dage viser, at lonafarnibs tilsyneladende fordelingsvolumen reduceres med 60 % (hhv. 242 l og 97,4 l) efter flere doser af lonafarnib i 5 dage.

Biotransformation

Lonafarnib metaboliseres i udstrakt grad via hepatiske midler. Lonafarnib tegnede sig for 50-57 % af den profilerede plasma-radioaktivitet. Samlet genfindning af plasma for de to relevante metabolitter: HM17 (15,1 %) og HM21 (13,9 %); derfor blev i alt 79-86 % af plasma-radioaktiviteten genfundet. De almindelige stofskifteveje omfattede oxidering, dehydrogenering og kombinationer af disse to processer. De fleste af metabolitterne skyldtes strukturelle ændringer i lonafarnibs modsvarende piperidin-ringregion.

HM21 er en farmakologisk aktiv metabolit. Efter oral administration af 100 mg lonafarnib to gange dagligt i 5 dage har HM21 en maksimal plasmakoncentration på 94,8 ng/ml, som forekommer efter ca. 4 timer (interval: 3-6), med en AUC_{TAU} på 864 ng·t/ml. Efter oral administration af 75 mg lonafarnib to gange dagligt i 5 dage har HM21 en maksimal plasmakoncentration på 82,1 ng/ml efter ca. 3 timer (interval: 3-5), med en AUC_{TAU} på 767 ng·t/ml.

In vitro-metabolismestudier indikerer, at CYP3A4 og CYP3A5 primært er ansvarlige for lonafarnibs oxidative metabolisme, og at lonafarnib er et *in vivo*-følsomt CYP3A4-substrat.

21 metabolitter blev karakteriseret/identificeret i urin og fæces. Ingen enkelt ukarakteriseret metabolit udgjorde mere end 5% af dosis.

Transportere

Ud fra *in vitro*-data er lonafarnib højst sandsynligt et substrat for P-glykoprotein og ikke et substrat af BCRP, OCT1, OATP1B1 eller OATP1B3.

Elimination

Et ^{14}C - absorptions-, metabolisme- og ekskretionsstudie med raske forsøgspersoner efter administration af lonafarnib som enkeltdosis viste, at lægemiddelfødt radioaktivitet primært blev udskilt via fæces. Den gennemsnitlige kumulative udskillelse af radioaktivitet var 61 % i fæces og mindre end 1 % i urin op til 24 timer efter administration af dosis (den samlede genfindning var ~62 % i massebalancestudiet).

Lonafarnib udviser tidsafhængig farmakokinetik. En sammenligning af studier af raske voksne forsøgspersoner, der fik 75 mg lonafarnib som enkeltdosis, og tilsvarende forsøgspersoner, der fik 75 mg lonafarnib to gange dagligt i 5 dage, viser, at lonafarnib-clearance blev reduceret med 75 %

(hhv. 48,2 l/t og 12,1 l/t), og $t_{1/2}$ steg med 60 % (hhv. 3,5 t mod 5,6 t) efter flere doser af lonafarnib i 5 dage.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Lonafarnib er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Samtidig administration af en enkelt oral dosis på 50 mg lonafarnib (kombineret med en enkelt oral dosis på 100 mg ritonavir) hos forsøgspersoner med let eller moderat nedsat leverfunktion viste samme eksponering for lonafarnib som hos den matchede normale kontrolgruppe (normal leverfunktion). Disse resultater indikerer, at det ikke er nødvendigt at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2). Lonafarnib er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3) på grund af det forventede sikkerhedsspørgsmål vedrørende dekomensation som følge af risikoen for diarré (se pkt. 4.4 og 4.8). Lonafarnib (og højst sandsynligt HM21) metaboliseres i udstrakt grad i leveren. Derfor vil nedsat leverfunktion sandsynligvis føre til øget eksponering for lonafarnib (virkningen på HM21 kendes ikke) (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Lonafarnib er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4). Lonafarnib og HM21 udskilles kun i begrænset omfang via urin. Det forventes derfor ikke, at nedsat nyrefunktion vil påvirke eksponeringen for lonafarnib og HM21.

Køn

Efter en enkelt oral dosis på 100 mg lonafarnib hos raske forsøgspersoner tyder de farmakokinetiske data på, at eksponeringen for lonafarnib (AUC_{0-inf}) er højere hos kvindelige forsøgspersoner (44 % højere) end hos mandlige forsøgspersoner. Køn havde mindre effekt (26 %) på C_{max} end på AUC_{0-inf} .

Alder

Efter en enkelt oral dosis på 100 mg lonafarnib hos raske forsøgspersoner viser de farmakokinetiske data, at eksponeringen for lonafarnib (AUC_{0-inf}) er højere hos ældre forsøgspersoner (59 % højere hos personer på 65 år eller derover) end hos yngre personer i alderen 18-45 år. Alder havde mindre effekt (27 %) på C_{max} end på AUC_{0-inf} .

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Lonafarnib havde ingen effekt på QT- eller QTc-intervallet hos marsvin, og der sås ingen EKG-ændringer hos aber. Lonafarnib medførte beskedne og isolerede virkninger på QT-intervallet for EKG hos rotter ved estimerede eksponeringer svarende til dem, der ses hos mennesker.

Der kunne ikke fastslås et observeret nul-effektniveau (NOAEL) i studier af op til 1 års varighed hos aber. Systemisk toksicitet blev observeret i 3-måneders og 1-års toksicitetsstudier hos rotter og aber efter gentagen oral administration af lonafarnib ved doser på hhv. ≥ 30 og ≥ 10 mg/kg/dag, svarende til eksponeringer, der er lavere end dem, der ses hos patienter. Toksicitetsfund omfattede knoglemarvshæmning, testikeltoksicitet og lymfoid toksicitet hos rotter og aber, nyreforandringer hos rotter (vakuolisering, mineralisering og nekrose af den indre renale medulla) samt diarré og elektroretinografiske forandringer hos aber. I et 3-måneders toksicitetsstudie af aber blev der observeret akut morbiditet på grund af blødning i flere organer hos et lille antal aber, der fik 60 mg/kg/dag, svarende til eksponeringer, der lignede dem hos mennesker (ved 150 mg/m² to gange dagligt). I toksicitetsstudier af aber blev der observeret okulære fund af enkeltcellenekrose af retinale fotoreceptorer ved ≥ 40 mg/kg/dag. I et 3-måneders opfølgingsstudie blev der observeret ændringer i elektroretinografi ved ≥ 15 mg/kg/dag, herunder væsentlige ændringer i scopematamplituder ved 60 mg/kg/dag, hvilket indikerer forstyrrelse af stavceller og nedsat nattesyn. NOAEL for okulær toksicitet for lonafarnib blev bestemt til 20 mg/kg/dag svarende til eksponeringer, der lignede dem hos mennesker (ved 150 mg/m² to gange dagligt).

Lonafarnib øgede præ- og postimplantationstab og reducerede antallet af levende fostre hos hunrotter ved doser på ≥ 30 mg/kg/dag. Der blev ved dette dosisniveau også observeret nedsat maternel

kropsvægt og lavere føtal kropsvægt. NOAEL for maternel toksicitet og F1-kuld blev betragtet som 10 mg/kg/dag med et skønnet eksponeringsniveau, der er lavere end det, der ses hos mennesker ved 150 mg/m² to gange dagligt.

Der blev observeret reproduktionstoksicitet hos hanrotter og hanaber, herunder lavere testikelvægt og epididymvægt, aspermi, ændret spermatogenese og spermatogonalt materiale hos hanrotter ved en dosis på ≥ 90 mg/kg/dag og lavere testikelvægt hos hanaber ved den laveste testede dosis på 10 mg/kg/dag. NOAEL-værdien eller den laveste testede dosis for disse virkninger svarer til eksponeringsniveauer, der er lavere end dem, der ses hos mennesker ved 150 mg/m² to gange dagligt.

Lonafarnib udviste teratogent potentiale ved klinisk relevante eksponeringer hos kaniner uden maternel toksicitet, med øget forekomst af misdannelser og variationer i fosterskelettets udvikling observeret ved den laveste testede dosis på 10 mg/kg/dag, svarende til et eksponeringsniveau, der er lavere end det, der ses hos mennesker ved 150 mg/m² to gange dagligt. Maternel toksicitet blev observeret ved ≥ 40 mg/kg/dag, og både maternel og embryoføtal toksicitet, herunder abort, misfarvet urin, vægttab, øget post-implantationstab og nedsat fostervægt, blev observeret ved 120 mg/kg/dag, svarende til eksponeringer, der er større end dem, der ses hos mennesker (~2 og 25 -gange den humane eksponering ved henholdsvis 150 mg/m² to gange dagligt). Hos rotter havde lonafarnib ingen skadelige virkninger på F1- og F2-generationerne i et studie af præ- og postnatal udvikling. Lonafarnib udskilles i mælk efter oral administration hos diegivende rotter med et gennemsnitligt forhold mellem mælk og plasmakoncentration på 1,5 efter 12 timer.

Generelt udgør lonafarnib ikke et genotoksisk problem baseret på resultaterne af in vitro-test, herunder bakterielle tilbagemutationsanalyser og en kromosomaberrationstest med humane perifere blodlymfocytter. I in vivo-mikronukleusanalysen af mus var lonafarnib ikke genotoksisk ved doser på op til 50 og 60 mg/kg/dag (intraperitoneal injektion) hos henholdsvis han- og hunmus. Disse dosisniveauer er imidlertid lavere end den klinisk relevante dosis.

Lonafarnibs karcinogene potentiale er ikke undersøgt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Povidon
Poloxamer
Croscarmelloseatrium
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat

Kapselskal

Gelatine (E 171)
Titaniumdioxid
Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E 172) (kun 75 mg kapsler)
Solsikkelecithin (E 322)

Sort blæk

Shellak
Sort jernoxid (E172)
Propylenglycol
Ammoniakopløsning

Kaliumhydroxid

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale pakning. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Beholderens art og indhold

HDPE-beholder indeholdende tørremiddel i en lille beholder samt kapsler og med induktionsforsegling og polypropylenlåg. Pakningsstørrelse: 30 hårde kapsler.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Patienter, der ikke kan synke kapsler hele

Hvis kapslerne ikke kan synkes hele, kan de åbnes, hvorefter kapslens indhold kan blandes med appelsinjuice.

Trin 1: Brug et rent medicinbæger, og afmål enten 5 ml eller 10 ml appelsinjuice. Du kan vælge at bruge 5 ml eller 10 ml appelsinjuice.

Trin 2: Hæld den appelsinjuice, du har afmålt i **trin 1**, i et rent bæger.

Trin 3: Hold en kapsel over bægere med appelsinjuice. Hold i hver ende af kapslen med henholdsvis højre og venstre hånds tommel- og pegefinger. Vrid forsigtigt kapslen, og bræk den fra hinanden.

Trin 4: Tøm kapslens indhold direkte i bægere med appelsinjuice.

Trin 5: Brug en ren ske til at blande kapslens indhold grundigt med appelsinjuicen. Hvis der kun skal tages én kapsel, skal du gå videre til **trin 7**. Hvis der skal tages 2 kapsler, skal du fortsætte til **trin 6**.

Trin 6: Hvis der tages 2 kapsler, gentages trin 1 til 5 for den anden kapsel. Når du er færdig, skal du fortsætte til **trin 7, 8 og 9**.

Trin 7: Indtag hele blandingen sammen med mad senest 10 minutter efter tilberedning. Hver dosis skal blandes og drikkes inden for 10 minutter. Bland den enkelte dosis umiddelbart inden indtagelse.

Trin 8: Skyl det medicinbæger, du har brugt til at afmåle appelsinjuice, og fyld det med 5 ml vand for hver kapsel blandet med appelsinjuice.

Trin 9: Hæld det vand, du har afmålt i **trin 8**, i det bæger, du har brugt til at blande Zokinvy og appelsinjuice. Sling forsigtigt vandet rundt i bægere. Drik vandet.

Patienter, der har behov for en reduceret daglig dosis Zokinvy

Trin 1: Brug et rent medicinbæger, og fyld det med 10 ml appelsinjuice.

Trin 2: Hæld den appelsinjuice, du har afmålt i **trin 1**, i et rent bæger til blanding af Zokinvy og appelsinjuice.

Trin 3: Hold en Zokinvy-kapsel på 75 mg eller 50 mg, afhængigt af din læges anvisninger, over bægeret med appelsinjuice. Hold i hver ende af kapslen med henholdsvis højre og venstre hånds tommel- og pegefinger. Vrid forsigtigt kapslen, og bræk den fra hinanden.

Trin 4: Tøm kapslens indhold direkte i bægeret med appelsinjuice.

Trin 5: Brug en ren ske til at blande kapslens indhold grundigt med appelsinjuicen.

Trin 6: Hæld 5 ml af appelsinjuicen og blandingen fra blandebægeret i et rent medicinbæger.

Trin 7: Indtag 5-ml-blandingens sammen med mad senest 10 minutter efter tilberedning. Hver dosis skal blandes og drikkes inden for 10 minutter. Bland den enkelte dosis umiddelbart inden indtagelse.

Trin 8: Fyld det medicinbæger, der er anvendt til at indtage blandingen, med 5 ml vand.

Trin 9: Slyng forsigtigt vandet rundt i medicinbægeret. Drik vandet.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. juli 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs websted <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den virksomhed, der er ansvarlig for produktfrigivelse

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunner Straße 63/18-19
A-1230 Wien
Østrig

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs websted <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER
UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

Dette er en godkendelse under særlige vilkår, og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Ikke-interventionel sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring (PASS): Med henblik på yderligere beskrivelse af sikkerhed, virkning og sundhedsrelateret livskvalitet for Zokinvy hos patienter med Hutchinson-Gilford progeria-syndrom og ikke-normalt udviklende progeroide laminopatier skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne af en prospektiv observationskohorteundersøgelse baseret på et register.	Der skal indsendes årlige studierapporter sammen med den årlige revurdering

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON (ZOKINVY 50 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zokinvy 50 mg hårde kapsler
lonafarnib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 50 mg lonafarnib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD

30 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIGE ADVARSLER OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke indtages.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/1/22/1660/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Zokinvy 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BEHOLDERETIKET (ZOKINVY 50 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zokinvy 50 mg hårde kapsler
lonafarnib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 50 mg lonafarnib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD

30 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke indtages.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER/NUMRE

EU/1/22/1660/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON (ZOKINVY 75 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zokinvy 75 mg hårde kapsler
lonafarnib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 75 mg lonafarnib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD

30 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke indtages.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/1/22/1660/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Zokinvy 75 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BEHOLDERTIKET (75 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zokinvy 75 mg hårde kapsler
lonafarnib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 75 mg lonafarnib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD

30 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke indtages.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/1/22/1660/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Zokinvy 50 mg hårde kapsler

Zokinvy 75 mg hårde kapsler

lonafarnib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du måtte få. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, Det gælder også bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zokinvy
3. Sådan skal du tage Zokinvy
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Zokinvy?

Zokinvy indeholder det aktive stof lonafarnib.

Hvad bruges Zokinvy til?

Dette lægemiddel anvendes til behandling af patienter på 12 måneder og derover med følgende sjældne sygdomme:

- Hutchinson-Gilford progeria-syndrom
- Ikke-normalt udviklende progeroide laminopatier.

Disse sygdomme skyldes ændringer i gener, der er nødvendige for at danne bestemte proteiner. Normale versioner af disse proteiner bidrager til at holde cellerne stærke og stabile. De ændrede gener medfører imidlertid en ophobning af skadelige former af proteinerne, der kaldes progerin- eller progerinlignende proteiner. Disse skadelige proteiner medfører cellebeskadigelse, der ligner virkningen af aldring.

Sådan virker Zokinvy

Zokinvy virker ved at bidrage til at mindske ophobningen af de skadelige progerin- eller progerinlignende proteiner.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zokinvy

Tag ikke Zokinvy

- hvis du er allergisk over for lonafarnib eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6)
- sammen med lægemidler, der betegnes stærke CYP3A-hæmmere (de kan mindske nedbrydningen af Zokinvy i kroppen og dermed give flere bivirkninger, se "Brug af anden medicin sammen med Zokinvy" nedenfor).
- sammen med lægemidlet midazolam
- sammen med lægemidlerne atorvastatin, lovastatin, simvastatin
- hvis du har svært nedsat leverfunktion.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Zokinvy.

Fortæl det straks til lægen, hvis du:

- er over 10 år. Behandlingsresultaterne kan variere afhængigt af alderen, når du begynder at tage Zokinvy.
- har vedvarende opkastning eller diarré og længerevarende appetitløshed eller vægttab (se punkt 4).
- begynder at tage lægemidlet loperamid mod diarré. På grund af interaktionen mellem Zokinvy og loperamid er det vigtigt, at din læge vejleder dig om dosering og overvåger din anvendelse af dette lægemiddel.
- skal opereres. Du må ikke bruge midazolam, der er et lægemiddel, som ofte anvendes i forbindelse med operation, sammen med Zokinvy. Din læge kan vejlede dig i dette tilfælde.
- har forhøjede leverenzymer påvist ved blodprøver. Din læge bør overvåge din leverfunktion under behandling med dette lægemiddel.
- udvikler symptomer på nyreproblemer. Din læge bør overvåge din nyrefunktion under behandling med dette lægemiddel.
- oplever nye synsforandringer. Lægen bør overvåge dit syn og din øjensundhed under behandling med dette lægemiddel.
- tager et lægemiddel, der er en moderat eller stærk CYP3A-induktor. Disse typer lægemidler bør undgås (se "Brug af anden medicin sammen med Zokinvy" nedenfor).
- tager et lægemiddel, der er en moderat CYP3A-hæmmer. Der skal udvises forsigtighed, når Zokinvy føjes til en eksisterende behandling med disse typer lægemidler (se "Brug af anden medicin sammen med Zokinvy" nedenfor).
- har en kendt dysfunktionel polymorfi i CYP3A4.
- har et progeroidt syndrom, der er forårsaget af en mutation i et andet gen end *LMNA* eller *ZMPSTE24*, og som ikke forårsager en ophobning af de skadelige proteiner, der kaldes progerin- eller progerinlignende proteiner. Zokinvy forventes ikke at være effektivt ved disse typer af progeroide syndromer. Eksempler på progeroide syndromer, som Zokinvy ikke forventes at være effektivt ved, omfatter Werner-syndrom, Bloom-syndrom, Rothmund-Thomson-syndrom, Cockaynes-syndrom, xeroderma pigmentosum, trichothiodystrofi og ataksi-telangiectasi.

Børn

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 12 måneder, da det ikke er undersøgt hos denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Zokinvy

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Nogle lægemidler kan interagere med Zokinvy, når de tages sammen. Følgende lægemidler **må ikke tages** med Zokinvy:

- lægemidler, der er stærke CYP3A-hæmmere (de kan mindske nedbrydningen af Zokinvy i kroppen, hvilket medfører flere bivirkninger; spørg apotekspersonalet eller lægen, hvis et af dine andre lægemidler er af denne type)
- midazolam (anvendes til behandling af krampeanfald og i forbindelse med kirurgiske indgreb – fortæl det til lægen, hvis du planlægger at blive opereret)
- atorvastatin, lovastatin eller simvastatin (anvendes til at sænke kolesterolindholdet i blodet)

Det er nødvendigt at **udvise forsigtighed**, når følgende lægemidler tages sammen med Zokinvy:

- lægemidler, der er moderate CYP3A-hæmmere (det er nødvendigt at udvise forsigtighed, når Zokinvy føjes til en eksisterende behandling med disse former for lægemidler. Spørg apotekspersonalet eller lægen, om nogle af dine andre lægemidler er af denne slags). Hvis du allerede tager denne slags lægemidler, kan lægen reducere din startdosis af Zokinvy.
- lægemidler, der er stærke, moderate eller svage CYP3A-induktorer (de kan øge nedbrydningen af Zokinvy i kroppen, hvilket gør lægemidlet mindre effektivt; spørg apotekspersonalet eller lægen, hvis et af dine andre lægemidler er af denne type)
- loperamid (til behandling af diarré). Dosen af loperamid bør ikke overstige 1 mg dagligt. Børn under 2 år bør ikke tage loperamid.
- metformin (anvendes til behandling af type 2-diabetes)
- lægemidler, der er CYP2C19-substrater (spørg apotekspersonalet eller lægen, hvis et af dine andre lægemidler er af denne type). Hvis du skal tage et CYP2C19-substrat, kan din læge være nødt til at justere din dosis af CYP2C19-substratet og overvåge dine bivirkninger nøje.
- prikbladet perikon eller midler, der indeholder prikbladet perikon (naturlægemiddel mod mild depression)
- lægemidler, der er P-glykoproteinsubstrater (spørg apotekspersonalet eller lægen, hvis et af dine andre lægemidler er af denne type). Hvis du skal tage et P-glykoproteinsubstrat, kan det være nødvendigt, at din læge justerer din dosis af P-glykoproteinsubstratet og nøje overvåger dine bivirkninger.
- lægemidler, der er OCT1-substrater (spørg apotekspersonalet eller lægen, hvis et af dine andre lægemidler er af denne type)
- orale præventionsmidler.

Zokinvy sammen med mad og drikke

Tag ikke Zokinvy sammen med mad og drikke, der indeholder grapefrugt, tranebær, granatæbler eller Sevilla-appelsiner (bitre appelsiner) (såsom appelsinmarmelade). Føde- og drikkevarer, der indeholder disse frugter, kan øge bivirkningerne ved Zokinvy.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Zokinvy er ikke blevet testet hos gravide kvinder.

Zokinvy anbefales ikke under graviditet.

Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektiv prævention, mens de tager Zokinvy og i mindst 1 uge efter den sidste dosis. Mænd med kvindelige partnere i den fødedygtige alder skal anvende sikker prævention, mens de tager Zokinvy og i mindst 3 måneder efter den sidste dosis. Tilføj en barrieremetode, hvis der anvendes systemiske steroider som prævention.

Det vides ikke, om Zokinvy udskilles i modermælken og kan påvirke et barn, som bliver ammet. Hvis du ønsker at amme, skal du først drøfte fordele og mulige risici med lægen ved at gøre dette eller ved at stoppe med at tage Zokinvy.

Det vides ikke, om dette lægemiddel påvirker fertiliteten hos mænd og kvinder.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zokinvy påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøjer og betjene maskiner. Der kan forekomme træthed efter administration af Zokinvy.

Zokinvy indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige "natriumfrit".

3. Sådan skal du tage Zokinvy

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

- Zokinvy tages som 1 eller 2 kapsler to gange dagligt med ca. 12 timers mellemrum (morgen og aften) sammen med mad. Zokinvy-dosen afhænger af din højde og vægt.
- Din læge vil beregne den rette startdosis af Zokinvy for dig. Det kan betyde, at du skal tage kapsler af forskellig styrke for at opnå den rette mængde. Efter 4 måneders behandling med Zokinvy kan lægen øge din dosis.
- Sørg for at vide, hvor mange kapsler du skal tage ved hver dosis, og hvor stærke de enkelte kapsler, du skal have, er. Bed din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken om at skrive dette ned (herunder farven på den eller de kapsler, der skal tages for hver dosis).
- Tag kapslerne sammen med mad, skyl dem ned med tilstrækkeligt med vand til, at du kan synke dem. Ved at tage Zokinvy sammen med mad kan bivirkningerne mindskes.

Hvis du ikke kan synke en Zokinvy-kapsel hel

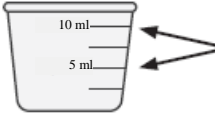



- Hvis du ikke kan synke en Zokinvy-kapsel hel, skal du følge nedenstående anvisninger for at blande kapslens indhold med appelsinjuice.






Det skal du bruge for at blande Zokinvy med appelsinjuice

- Bland en ny dosis Zokinvy til hver anvendelse.
- Tag det antal Zokinvy-kapsler, du skal bruge til din dosis, ud af beholderen. Anbring kapslen eller kapslerne på en ren, plan overflade.
- Brug kun appelsinjuice. Brug ikke andre drikke til at blande Zokinvy.
- Et rent medicinbæger med måleniveauerne 5 ml og 10 ml.
- Et rent bæger for hver Zokinvy-kapsel, der skal blandes.
- En ren ske til omrøring af blandingen.

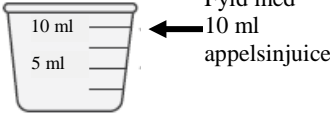
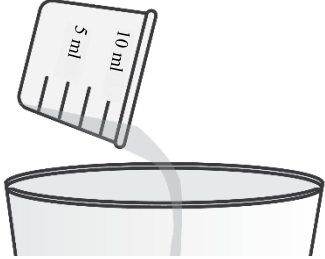
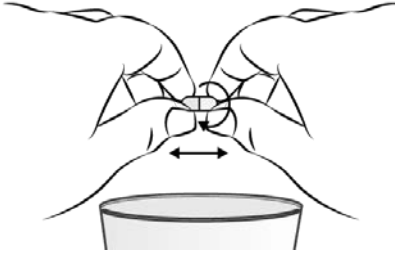




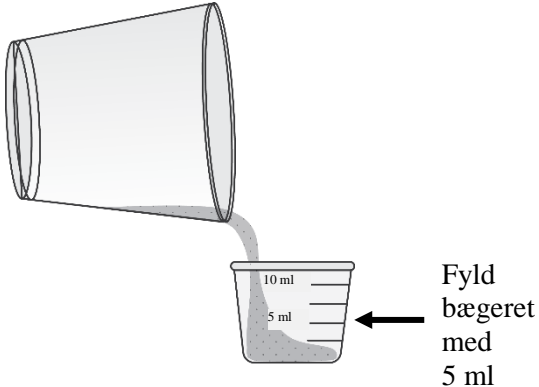

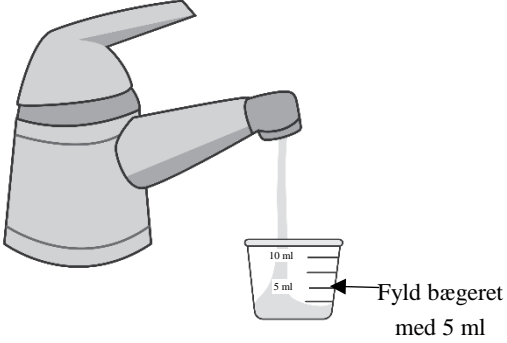
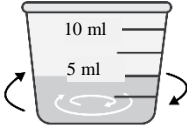
Sådan blandes Zokinvy med appelsinjuice

<p>Trin 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brug et rent medicinbæger, og afmål enten 5 ml eller 10 ml appelsinjuice. • Du kan vælge at bruge 5 ml eller 10 ml appelsinjuice. 	 <p>Fyld bægeret med 5 ml eller 10 ml</p>
<p>Trin 2:</p> <p>Hæld den appelsinjuice, du har afmålt i trin 1, i et rent bæger.</p>	
<p>Trin 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hold en Zokinvy-kapsel over bægeret med appelsinjuice. • Hold i hver ende af kapslen med henholdsvis højre og venstre hånds tommel- og pegefingre. • Vrid forsigtigt kapslen, og bræk den fra hinanden. 	
<p>Trin 4:</p> <p>Tøm hele indholdet af kapslen i bægeret med appelsinjuice.</p>	

<p>Trin 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brug en ren ske til at blande kapslens indhold grundigt med appelsinjuicen. • Hvis der kun skal tages 1 kapsel, skal du gå videre til trin 7. • Hvis der skal tages 2 kapsler, skal du fortsætte til trin 6. 	
<p>Trin 6:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hvis der skal tages 2 kapsler, gentages trin 1 til 5 for den anden kapsel. • Når den anden kapsel er blandet – de 2 portioner kan samles i ét bæger eller forblive i to bægre. • Når du er færdig, skal du fortsætte til trin 7, 8 og 9. 	
<p>Trin 7:</p> <p>Drik hele Zokinvy-blandingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sammen med mad. • senest 10 minutter efter tilberedning <p>Hver dosis skal blandes og drikkes inden for 10 minutter. Bland den enkelte dosis umiddelbart inden indtagelse.</p>	<p style="text-align: center;">DRIK DEN INDEN FOR</p> <div style="text-align: center;">  </div>
<p>Trin 8:</p> <p>Skyl det medicinbæger, du har brugt til at afmåle appelsinjuice, og fyld det med 5 ml vand for hver kapsel blandet med appelsinjuice.</p>	
<p>Trin 9:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hæld det vand, du har afmålt i trin 8, i det bæger, der anvendes til at blande Zokinvy og appelsinjuice (a). • Slyng forsigtigt vandet rundt i bægeret (b). Drik vandet. 	<div style="text-align: center;"> <p>(a)</p>  </div> <hr/> <div style="text-align: center;"> <p>(b)</p>  </div>

Hvis du har behov for en reduceret daglig dosis Zokinvy

<p>Trin 1:</p> <p>Brug et rent medicinbæger, og fyld det med 10 ml appelsinjuice.</p>	
<p>Trin 2:</p> <p>Hæld den appelsinjuice, du har afmålt i trin 1, i et rent bæger til blanding af Zokinvy og appelsinjuice.</p>	
<p>Trin 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hold en Zokinvy-kapsel på 75 mg eller 50 mg, afhængigt af din læges anvisninger, over bægeret med appelsinjuice. • Hold i hver ende af kapslen med henholdsvis højre og venstre hånds tommel- og pegefinger. • Vrid forsigtigt kapslen, og bræk den fra hinanden. 	
<p>Trin 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tøm hele indholdet af kapslen i bægeret med appelsinjuice. 	
<p>Trin 5:</p> <p>Brug en ren ske til at blande kapslens indhold grundigt med appelsinjuicen.</p>	

<p>Trin 6:</p> <p>Hæld 5 ml appelsinjuice og Zokinvy-blandingen fra blandingsbægeret i et rent medicinbæger.</p>	
<p>Trin 7:</p> <p>Drik 5 ml-blandingen af Zokinvy og appelsinjuice fra medicinbægeret:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sammen med mad • senest 10 minutter efter tilberedning. <p>Hver dosis skal blandes og drikkes inden for 10 minutter. Bland den enkelte dosis umiddelbart inden indtagelse.</p>	<p>DRIK DEN INDEN FOR</p> 
<p>Trin 8:</p> <p>Fyld det medicinbæger, der er anvendt til indtagelse af blandingen af Zokinvy og appelsinjuice, med 5 ml vand.</p>	
<p>Trin 9:</p> <p>Slyng forsigtigt vandet rundt i medicinbægeret. Drik vandet.</p>	

Drik masser af vand under behandling med Zokinvy

Det er vigtigt at drikke masser af vand og andre væsker under behandling med Zokinvy. Det kan mindske problemer i form af diarré eller opkastning.

Spørg lægen, hvor meget vand eller andre væsker du bør drikke hver dag.

Din læge vil drøfte med dig, hvilke væsker du kan drikke, for at sikre, at du får den rette mængde væske hver dag.

Du må ikke spise mad eller drikke juice, der indeholder grapefrugt, tranebær, granatæbler eller Sevilla-appelsiner (også kaldet sure eller bitre appelsiner).

Hvis du har taget for meget Zokinvy

Hvis du har taget for mange kapsler, skal du stoppe med at tage lægemidlet og kontakte din læge.

Hvis du har glemt at tage Zokinvy

Hvis du har glemt at tage en dosis, og der er 8 timer eller mere til den næste planlagte dosis, skal du tage den glemte dosis så hurtigt som muligt sammen med noget mad. Hvis der er mindre end 8 timer til den næste planlagte dosis, skal du springe den glemte dosis over og genoptage behandlingen med Zokinvy ved den næste planlagte dosis.

Hvis du holder op med at tage Zokinvy

Du må ikke holde op med at tage Zokinvy uden at tale med din læge.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger Fortæl det straks til lægen, hvis du:

- har vedvarende kvalme, opkastning eller diarré, som medfører appetitløshed, vægttab eller dehydrering. Opkastning og diarré er meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede) og kan medføre elektrolytforstyrrelser, som kræver understøttende behandling. Lægen vil muligvis overvåge din vægt, din appetit, og hvor meget du spiser og drikker, for at hjælpe dig med at opdage en af disse mulige elektrolyttilstande.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker en eller flere af ovenstående alvorlige bivirkninger.

Meget almindelige (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

- forhøjede leverenzymen påvist ved blodprøver, som tyder på, at leveren er belastet
- mavesmerter
- træthed
- forstoppelse
- bihuleinfektioner eller andre infektioner i de øvre luftveje
- nedsat hæmoglobin påvist ved blodprøver
- nedsat bikarbonat påvist ved blodprøver

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- ømhed og smerter i kroppen, herunder rygsmerter og smerter i ekstremiteterne
- feber
- fald i niveauerne af natrium, kalium, albumin og kreatinin påvist ved blodprøver
- forhøjet magnesiumniveau påvist ved blodprøver
- hoste
- tarmluft
- udslæt
- pruritus (kløende hud)
- cerebral iskæmi (slagtilfælde)
- hovedpine
- løbende næse
- tilstoppet næse

- næseblod
- ondt i halsen
- depression
- oral pustel (mundsår)
- smertefuld bydlignende hævelse nær endetarmsåbningen (perirektal absces)
- lungebetændelse
- influenza
- nedsat antal blodlegemer (såsom hvide blodlegemer) påvist ved blodprøver
- prikken i hænder og fødder
- svimmelhed
- irritation, inflammation eller sår i tyktarmen (colitis)
- fordøjelsesbesvær (kan omfatte oppustethed, ubehag, mæthedfølelse eller luft i maven)
- betændelse i maveslimhinden (gastritis)
- blødning i tyktarmen, endetarmen eller endetarmsåbningen
- tør hud
- mørkfarvning af huden (hyperpigmentering)
- bryst smerter
- kulderystelser
- tandfraktur.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Det gælder også bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale indberetningssystem, der er anført i [Appendiks V](#). Ved at indberette bivirkninger er du med til at give mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og på beholderen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale pakning. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Du må ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Dette vil være med til at skåne miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zokinvy indeholder

- Det aktive stof er lonafarnib.
Zokinvy 50 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 50 mg lonafarnib.
Zokinvy 75 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 75 mg lonafarnib.
- Øvrige indholdsstoffer:
Kapselindhold: croscarmellosenatrium (se punkt 2 "Zokinvy indeholder natrium"), magnesiumstearat, poloxamer, povidon og silica, kolloid vandfri
Kapselskal:
Zokinvy 50 mg hårde kapsler: gelatine, titandioxid, gul jernoxid og solsikkelecithin
Zokinvy 75 mg hårde kapsler: gelatine, titandioxid, gul jernoxid, rød jernoxid og solsikkelecithin

Trykfarve: shellac, sort jernoxid

Udseende og pakningsstørrelser

Zokinvy 50 mg hårde kapsler er uigennemsiptige gule hårde kapsler præget med "LNF" og "50" med sort blæk.

Zokinvy 75 mg hårde kapsler er uigennemsiptige, lys orange, hårde kapsler præget med "LNF" og "75" med sort blæk.

Pakningen indeholder 30 hårde kapsler og et tørremiddel. Tørremidlet befinder sig i en lille beholder, som ligger i beholderen med kapslerne.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunner Straße 63/18-19
A-1230 Wien
Østrig

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

Denne indlægsseddel blev senest revideret i MÅNED ÅR

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår".

Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents websted: <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og behandlingen af disse.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagents websted.