

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zokinvy 50 mg hårda kapslar

Zokinvy 75 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Zokinvy 50 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 50 mg lonafarnib.

Zokinvy 75 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 75 mg lonafarnib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel (kapsel)

Zokinvy 50 mg hårda kapslar

Hård kapsel av storlek 4 (5 mm x 14 mm), ogenomskinlig, gul med ”LNF” och ”50” tryckt i svart.

Zokinvy 75 mg hårda kapslar

Hård kapsel av storlek 3 (6 mm x 16 mm), ogenomskinlig, ljusorange med ”LNF” och ”75” tryckt i svart.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zokinvy är indicerat för behandling av patienter från 12 månaders ålder med en genetiskt bekräftad diagnos på Hutchinson-Gilfords progeriasyndrom eller en ”processing-deficient” progeroid laminopati associerad med antingen en heterozygot *LMNA*-mutation med ackumulering av progerinliknande proteiner eller en homozygot eller sammansatt heterozygot *ZMPSTE24*-mutation.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska inledas av en läkare med erfarenhet av att behandla patienter med bekräftade progeroida syndrom eller patienter med sällsynta genetiska metabola syndrom.

Dosering

Startdos

För alla indikationer är den rekommenderade startdosen 115 mg/m² två gånger dagligen. Du Bois-formeln användes i kliniska prövningar och bör användas för att beräkna kroppsytan för dosering. Alla totala dagliga doser ska avrundas till närmaste steg på 25 mg och delas upp på två lika eller nästan lika stora doser (se tabell 1). Doserna ska tas med ungefär 12 timmars mellanrum (morgon och kväll).

Tabell 1: Rekommenderad startdos och administreringsschema för dosering av 115 mg/m² baserat på kroppsytan

Kroppsytan (m ²)	Total daglig dos avrundad till närmaste 25 mg	Antal kapslar på morgonen		Antal kapslar på kvällen	
		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	

*För patienter som har en kroppsytan på 0,30 m² till 0,38 m² måste innehållet i en 75 mg kapsel blandas med 10 ml apelsinjuice. Hälften av blandningen (5 ml) motsvarar en dos på 37,5 mg lonafarnib. Denna dos bereds och intas två gånger dagligen (se avsnitt 6.6).

Underhållsdos

Efter 4 månaders behandling med startdosen 115 mg/m² två gånger dagligen ska dosen ökas till underhållsdosen 150 mg/m² två gånger dagligen (morgon och kväll). Alla totala dagliga doser ska avrundas till närmaste steg på 25 mg och delas upp på två lika eller nästan lika stora doser (se tabell 2).

Tabell 2: Rekommenderad underhållsdos och administreringsschema för dosering av 150 mg/m² baserat på kroppsytan

Kroppsytan (m ²)	Total daglig dos avrundad till närmaste 25 mg	Antal kapslar på morgonen		Antal kapslar på kvällen	
		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

Missad dos

Om en dos missas ska den tas så snart som möjligt, upp till 8 timmar före nästa planerade dos, i samband med mat. Om mindre än 8 timmar återstår tills nästa planerade dos ska den missade dosen stå över och doseringsschemat återupptas vid nästa planerade dos.

Patienter som tar startdosen 115 mg/m² och har en kroppsytan på 0,30 m² till 0,38 m²

Patienterna måste få en daglig dos på 75 mg (37,5 mg två gånger dagligen). Innehållet i en kapsel med 75 mg lonafarnib ska blandas med 10 ml apelsinjuice. Bara hälften av 10-ml-blandningen ska intas (se avsnitt 6.6).

Dosjustering för patienter med ihållande kräkning och/eller diarré som leder till dehydrering eller viktnedgång

För patienter som har höjt sin dos till 150 mg/m² två gånger dagligen men som får upprepade episoder av kräkningar och/eller diarré som leder till dehydrering eller viktninskning (se avsnitt 4.4) kan dosen minskas igen till startdosen på 115 mg/m² två gånger dagligen. Alla dagliga doser ska avrundas till närmaste steg på 25 mg och delas upp på två lika eller nästan lika stora doser (se tabell 1).

Förebyggande eller behandling av kräkning och/eller diarré som leder till dehydrering eller viktninskning

Förebyggande behandling mot- eller behandling av kräkning och/eller diarré med ett läkemedel mot kräkning och/eller diarré kan övervägas (se avsnitt 4.4).

Dosjustering för patienter som inte kan undvika att ta en samtidig måttlig CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.5)

Patientens dagliga dos av lonafarnib ska sänkas med 50 % och den reducerade dagliga dosen ska delas upp i två lika stora doser. Varje dos ska avrundas till närmaste steg på 25 mg. Doseringen är antingen 25 mg två gånger dagligen, 50 mg två gånger dagligen eller 75 mg två gånger dagligen. Patienter som har en reducerad daglig dos på 50 mg (25 mg två gånger dagligen) ska blanda innehållet i en kapsel med 50 mg lonafarnib med 10 ml apelsinjuice för att uppnå rätt dos. Bara hälften (5 ml) av 10-ml-blandningen ska intas (se avsnitt 6.6). QTc-övervakning rekommenderas medan patienten tar en måttlig CYP3A-hämmare och samtidigt behandlas med 50 % av den indicerade dosen av lonafarnib. Patienten ska återuppta den dos av lonafarnib som är indicerad för kroppsytan 14 dagar efter att den måttliga CYP3A-hämmaren satts ut.

Dosjustering för patienter som samtidigt tar en svag CYP3A-hämmare och har en kvarstående toxicitet (se avsnitt 4.5)

Patientens dagliga dos av lonafarnib ska sänkas med 50 % och den reducerade dagliga dosen ska delas upp i två lika stora doser. Varje dos ska avrundas till närmaste steg på 25 mg. Doseringen är antingen 25 mg två gånger dagligen, 50 mg två gånger dagligen eller 75 mg två gånger dagligen. Patienter som har en reducerad daglig dos på 50 mg (25 mg två gånger dagligen) ska blanda innehållet i en kapsel med 50 mg lonafarnib med 10 ml apelsinjuice för att uppnå rätt dos. Bara hälften (5 ml) av 10-ml-blandningen ska intas (se avsnitt 6.6). QTc-övervakning rekommenderas medan patienten tar en svag CYP3A-hämmare och samtidigt behandlas med 50 % av den indicerade dosen av lonafarnib på grund av kvarstående toxicitet. Patienten ska återuppta den dos av lonafarnib som är indicerad för kroppsytan 14 dagar efter att toxiciteten helt försvunnit eller den svaga CYP3A-hämmaren satts ut.

Dosjustering för patienter med kända dysfunktionella polymorfismer hos CYP3A4

Patientens dagliga dos av lonafarnib ska sänkas med 50 % och den reducerade dagliga dosen ska delas upp i två lika stora doser. Varje dos ska avrundas till närmaste steg på 25 mg. Doseringen är antingen 25 mg två gånger dagligen, 50 mg två gånger dagligen eller 75 mg två gånger dagligen. Patienter som har en reducerad daglig dos på 50 mg (25 mg två gånger dagligen) ska blanda innehållet i en kapsel med 50 mg lonafarnib med 10 ml apelsinjuice för att uppnå rätt dos. Bara hälften (5 ml) av 10-ml-blandningen ska intas (se avsnitt 6.6). QTc-övervakning rekommenderas.

Dosjustering för patienter som behöver parenteralt midazolam för ett kirurgiskt ingrepp

Samtidig användning av midazolam är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.5). Patienter som behöver parenteralt midazolam för ett kirurgiskt ingrepp ska avbryta behandling med lonafarnib i 14 dagar före och 2 dagar efter administrering av midazolam.

Specifika interaktioner med mat och dryck

Lonafarnib ska inte tas tillsammans med mat eller juice som innehåller grapefrukt, tranbär, granatäpple eller pomerans (t.ex. apelsinmarmelad) (se avsnitt 4.5). Att ta lonafarnib tillsammans med mat eller dryck som innehåller dessa frukter eller fruktjuicer kan öka biverkningarna i samband med lonafarnib.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A respektive B). Lonafarnib är kontraindicerat för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Lonafarnib har inte studerats på patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom lonafarnib och metaboliten HM21 endast utsöndras i begränsad omfattning via urinen krävs inga dosjusteringar för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Doseringen är densamma för vuxna och barn från 12 månaders ålder.

Säkerhet och effekt för lonafarnib hos barn under 12 månaders ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Lonafarnib är avsett för oral användning. Kapseln ska sväljas hel. Kapseln får inte tuggas. Varje dos ska tas tillsammans med mat.

För patienter som inte kan svälja kapseln hel finns det anvisningar om blandning av kapselinnehållet med apelsinjuice i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot någon annan substans i farnesyltransferasklassen, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig användning med starka CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av läkemedel som främst metaboliseras av CYP3A4, såsom midazolam, atorvastatin, lovastatin och simvastatin (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5).

Patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 5.2).

4.4 Varningar och försiktighet

Ålder vid behandlingens början

Behandling med lonafarnib ska påbörjas så snart en diagnos har ställts. Kliniska data tyder på att den förväntade överlevnadsnyttan med behandling med lonafarnib för patienter med Hutchinson-Gilfords syndrom (HGPS) som inledde behandling vid tidigast 10 års ålder är lägre än hos dem som startade vid en lägre ålder (se avsnitt 5.1).

Behandlingsstarten med lonafarnib hos äldre patienter ska vägas mot biverkningarna (dvs. kräkningar, illamående och diarré) under behandlingens första månader.

Gastrointestinala biverkningar och dehydrering

Elektrolytrubbningar (hypermagnesemi, hypokalemi, hyponatremi) har rapporterats (se avsnitt 4.8). De gastrointestinala biverkningarnas svårighetsgrad, särskilt under behandlingens första 4 månader, bör noga övervakas. När gastrointestinala biverkningar uppträder bör patientens vikt, kaloriintag och vätskeintag övervakas regelbundet. I vissa fall kan ihållande diarré leda till hypovolemi, som ska behandlas genom infusion eller oralt.

Patienter som får diarré och behandlas med loperamid mot diarré ska övervakas avseende biverkningar i samband med ökad exponering för loperamid (se avsnitt 4.5).

Patienter som behöver parenteralt midazolam för ett kirurgiskt ingrepp

Samtidig administrering av lonafarnib och midazolam är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.5) på grund av ökad risk för extrem sedering och andningsdepression. Hos patienter som behöver midazolam som en del av anestesin för ett kirurgiskt ingrepp ska behandlingen med lonafarnib avbrytas i 14 dagar före och 2 dagar efter administrering av parenteralt midazolam.

Onormal leverfunktion

Förhöjda leverenzymen, såsom aspartataminotransferas eller alaninaminotransferas, har rapporterats (se avsnitt 4.8). Tecken och symtom på nedsatt leverfunktion ska bedömas kontinuerligt. Leverfunktionen ska mätas varje år eller när nya eller förvärrade tecken eller symtom på leverdysfunktion uppstår.

Nefrotoxicitet

Lonafarnib orsakade nefrotoxicitet hos råttor med kliniska kemiska- och urinprovförändringar, vid plasmaexponeringar som ungefär motsvarar dosen till människa (se avsnitt 5.3). Tecken och symtom på nedsatt njurfunktion ska bedömas kontinuerligt. Njurfunktionen ska mätas årligen eller när nya eller förvärrade tecken eller symtom på nedsatt njurfunktion uppstår.

Retinal toxicitet

Lonafarnib orsakade en lätt synnedsättning, beroende på stavarna, hos apor vid plasmaexponeringar liknande dosen till människa (se avsnitt 5.3). En oftalmologisk utvärdering bör genomföras årligen och när eventuella nya synrubbingar uppstår under behandlingen.

Samtidig användning av måttliga och starka CYP3A-inducerare

Samtidig användning av måttliga och starka CYP3A-inducerare kan minska effekten av lonafarnib och bör därför undvikas (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av måttliga CYP3A-hämmare

Samtidig användning av lonafarnib och måttliga CYP3A-hämmare bör undvikas. Om samtidig användning är oundviklig ska dosen av lonafarnib minskas med 50 % och QTc-övervakning rekommenderas (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Samtidig användning av svaga CYP3A-inducerare

Samtidig användning av svaga CYP3A-inducerare kan minska effekten av lonafarnib och bör undvikas. Om deras användning är oundviklig behövs ingen dosjustering av lonafarnib (se avsnitt 4.5).

Patienter med kända dysfunktionella polymorfismer hos CYP3A4

Patienter med känd dysfunktionell polymorfism hos CYP3A4 ska inleda behandlingen vid 50 % av den angivna dosen. QTc-övervakning är nödvändig (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Andra progeroida syndrom

Lonafarnib förväntas inte vara effektivt för behandling av progeroida syndrom som orsakas av mutationer i andra gener än *LMNA* eller *ZMPSTE24* och laminopatier som inte är associerade med ackumulering av progerinliknande proteiner. Lonafarnib förväntas inte vara effektivt vid behandling av följande progeroida syndrom: Werners syndrom, Blooms syndrom, Rothmund-Thomsons syndrom, Cockaynes syndrom, xeroderma pigmentosum, trichotiodystrofi och ataxi-telangiectasi.

Hjälpämnen med känd effekt

Zokinvy innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Starka CYP3A-hämmare

När lonafarnib administrerades samtidigt med ketokonazol, en stark CYP3A-hämmare, till friska vuxna försökspersoner, ökade ketokonazol (200 mg i 5 doser) C_{\max} lonafarnib (en enkeldos på 50 mg) med 270 % och AUC med 425 %. Detta kan leda till ökad risk för biverkningar. Därför är samtidig användning av lonafarnib och starka CYP3A-hämmare kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Måttliga CYP3A-hämmare

Inga interaktionsstudier har utförts med en måttlig CYP3A-hämmare. Samtidig användning av lonafarnib och en måttlig CYP3A-hämmare bör undvikas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Selektiva HMG-CoA-reduktashämmare

Inga interaktionsstudier har utförts. HMG-CoA-reduktashämmarna atorvastatin, lovastatin och simvastatin är alla beroende av CYP3A för sin metabolism. Lonafarnib är en potent CYP3A-mekanismbaserad hämmare *in vivo* och förväntas, när det ges samtidigt med atorvastatin, lovastatin eller simvastatin, öka plasmakoncentrationerna av dessa statiner. Detta medför ökad risk för myopati inklusive rabdomyolys. Därför är samtidig användning av lonafarnib och atorvastatin, lovastatin och simvastatin kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Midazolam

När flerdosbehandling med lonafarnib (100 mg två gånger dagligen i 5 dagar i följd) administrerades samtidigt med midazolam (oral singeldos på 3 mg) till friska vuxna försökspersoner ökade C_{\max} för midazolam med 180 % och AUC med 639 %. Denna interaktion ökar därmed risken för extrem sedering och andningsdepression. Därför är samtidig användning av lonafarnib och midazolam kontraindicerat (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Starka CYP3A-inducerare

Samtidig administrering av en oral singeldos på 50 mg lonafarnib (i kombination med en oral singeldos på 100 mg ritonavir) efter 600 mg rifampin en gång dagligen i 8 dagar ledde till att C_{\max} för lonafarnib minskade med 92 % och AUC sänktes med 98 %, jämfört med rifampin som enda behandling till friska vuxna försökspersoner. Det finns inga tillgängliga effektdata som visar att lonafarnib förblir effektivt när det ges samtidigt med en stark CYP3A-inducerare. Därför bör samtidig användning av lonafarnib och en stark CYP3A-inducerare undvikas, och terapeutiska alternativ sökas (se avsnitt 4.4).

Måttliga CYP3A-inducerare

Inga interaktionsstudier har utförts med en måttlig CYP3A-inducerare. Det finns inga tillgängliga effektdata som visar att lonafarnib förblir effektivt när det ges samtidigt med en måttlig CYP3A-inducerare. Därför bör samtidig användning av lonafarnib och en måttlig CYP3A-inducerare undvikas, och terapeutiska alternativ sökas (se avsnitt 4.4).

Svaga CYP3A-inducerare

Inga interaktionsstudier har utförts med en svag CYP3A-inducerare. Det finns inga tillgängliga effektdata som visar att lonafarnib förblir effektivt när det ges samtidigt med en svag CYP3A-inducerare. Därför bör samtidig användning av lonafarnib och en svag CYP3A-inducerare undvikas,

och terapeutiska alternativ sökas (se avsnitt 4.2 och 4.4). Om samtidig administrering med en svag CYP3A-inducerare inte kan undvikas ska den nuvarande dosen av lonafarnib behållas. Om patienten inte redan har trappats upp till underhållsdosen 150 mg/m² två gånger dagligen bör tidpunkten för den planerade dosökningen behållas.

Livsmedel och vissa juicer som påverkar metabolismen av lonafarnib

Grapefrukt, tranbär, granatäpple och pomerans (t.ex. apelsinmarmelad) hämmar CYP3A-systemet. Intag av mat eller juicer som innehåller dessa frukter ska undvikas när man tar lonafarnib (se avsnitt 4.2).

Svaga CYP3A-hämmare

Inga interaktionsstudier har utförts med en svag CYP3A-hämmare. Ingen dosjustering anses nödvändig, men om samtidig användning av en svag CYP3A-hämmare inducerar en kvarstående toxicitet ska dosen av lonafarnib minskas med 50 % och QTc-övervakning rekommenderas (se avsnitt 4.2 och 6.6).

Loperamid

När lonafarnib administrerades samtidigt med loperamid till friska vuxna försökspersoner ökade flerdosbehandling med lonafarnib (100 mg två gånger dagligen i 5 dagar i följd) C_{max} för loperamid (oral singeldos på 2 mg) med 214 % och AUC med 299 %. Dosen av loperamid ska inte överstiga 1 mg dagligen (se avsnitt 4.4). Om mer än 1 mg loperamid ska ges dagligen ska dosen långsamt ökas med försiktighet för att vid behov behandla diarré.

CYP2C19-substrat

När lonafarnib administrerades samtidigt med CYP2C19-substratet omeprazol till friska vuxna försökspersoner, ökade flerdosbehandling med lonafarnib (75 mg två gånger dagligen i 5 dagar i följd) C_{max} för omeprazol (oral singeldos på 40 mg) med 28 % och AUC med 60 %. Patienter som tar läkemedel som är CYP2C19-substrat bör under denna period övervakas med avseende på potentiella biverkningar, med nödvändiga dosjusteringar.

MATE1 och MATE2-K

Baserat på *in vitro*-data är lonafarnib en MATE1/MATE2-K-hämmare vid kliniskt relevanta maximala systemiska koncentrationer och kan potentiellt utlösa en kliniskt relevant interaktion. För närvarande är metformin det enda identifierade kliniskt relevanta substratet för MATE1/MATE2-K. Samtidig användning av metformin och lonafarnib ska undvikas. Om metformin krävs ska läkarna noga övervaka patienten avseende interaktioner med lonafarnib.

P-glykoproteinsubstrat

När lonafarnib administrerades samtidigt med P-glykoproteinsubstratet fexofenadin till friska vuxna försökspersoner, ökade flerdosbehandling med lonafarnib (100 mg två gånger dagligen i 5 dagar i följd) C_{max} för fexofenadin (oral singeldos på 180 mg) med 21 % och AUC med 24 %. När lonafarnib administreras samtidigt med P-glykoproteinsubstrat (t.ex. digoxin, dabigatran) där minimala koncentrationsförändringar kan leda till allvarliga eller livshotande toxiciteter, ska patienten övervakas avseende biverkningar och dosen av P-glykoproteinsubstrat minskas i enlighet med dess godkända produktinformation.

OCT1-substrat

In vitro-studier visar att lonafarnib är en OCT1-hämmare vid kliniskt relevanta systemiska koncentrationer. Den kliniska relevansen är dock för närvarande okänd.

Orala preventivmedel

Inga studier har utförts för att utvärdera interaktionen mellan samtidig behandling med lonafarnib och orala preventivmedel. Fertila kvinnor måste använda en effektiv preventivmetod under behandling med Zokinvy och i minst 1 vecka efter den sista dosen (se avsnitt 4.6).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Fertila kvinnor måste använda en effektiv preventivmetod under behandling med Zokinvy och i minst 1 vecka efter den sista dosen. Män med fertila kvinnliga partner måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med Zokinvy och i minst 3 månader efter den sista dosen.

Effekterna av Zokinvy på kontraceptiva steroider har inte studerats. En barriärmetod måste läggas till om systemiska steroider används som preventivmedel.

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data från användning av lonafarnib hos gravida kvinnor. Djurförsök har påvisat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Lonafarnib rekommenderas inte under graviditeten eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är inte känt om lonafarnib utsöndras i bröstmjölk hos människor. Djurstudier har visat utsöndring av lonafarnib i mjölk (se avsnitt 5.3 för närmare information). En risk för nyfödda barn/spädbarn kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om huruvida amningen ska avbrytas eller behandlingen med lonafarnib ska avbrytas, samtidigt som amningens nytta för barnet ska vägas mot behandlingens nytta för modern.

Fertilitet

Det finns inga uppgifter om effekterna av lonafarnib på människors fertilitet. I djurstudier ledde lonafarnib till förändringar i de manliga och kvinnliga reproduktionsorganen och till resorptioner (se avsnitt 5.3). Den potentiella effekten av lonafarnib på människors fertilitet är för närvarande okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lonafarnib har mild effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet kan uppstå efter administrering av lonafarnib (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är: kräkningar (86 %), diarré (78 %), förhöjt aspartataminotransferas (64 %), förhöjt alaninaminotransferas (50 %), minskad aptit (41 %), illamående (38 %), buksmärta (35 %), trötthet (29 %), viktminskning (27 %), förstoppning (18 %) och övre luftvägsinfektion (11 %). De flesta biverkningar inträffade inom de första 4 veckorna efter inledd behandling och minskade i allmänhet stadigt med ökande behandlingstid.

De allvarligaste biverkningarna är förhöjt alaninaminotransferas (3,6 %), förhöjt aspartataminotransferas (3,6 %), cerebral ischemi (3,2 %), feber (1,6 %) och dehydrering (1,6 %).

Biverkningslista i tabellform

De biverkningar som förekom i de kliniska prövningarna redovisas i tabell 3 efter organsystem och företrädesvis term. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga uppgifter). Inom varje frekvensområde redovisas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad inom varje klassificering av organsystem.

Tabell 3: Biverkningar

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion	Infektion Rinit Gastroenterit Influensa Oral pustel Perirektal abscess Lunginflammation Sinuit
Blodet och lymfsystemet	Sänkt hemoglobin	Sänkt antal vita blodkroppar
Metabolism och nutrition	Nedsatt aptit Viktminskning	Dehydrering Hypermagnesemi Hypokalemi Hypoalbuminemi Hyponatremi
Psykiska störningar		Nedstämdhet
Centrala och perifera nervsystemet		Cerebral ischemi Huvudvärk Yrsel Parestesi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta Epistaxis Laryngeal/orofaryngeal smärta Nästäppa
Magtarmkanalen	Kräkningar Diarré Illamående Buksmärta ^a Förstoppning	Gasbildning Kolit Dyspepsi Gastrit Nedre gastrointestinal blödning
Lever och gallvägar	Aspartataminotransferas-stegring Alaninaminotransferas-stegring Sänkt bikarbonat i blodet	Sänkt kreatinin i blodet
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag Pruritus Torr hud Hyperpigmentering av huden
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskuloskeletal smärta Ryggsmärta Smärta i extremitet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet	Feber Bröstmärta Frossa
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer		Tandfraktur

^a Buksmärta innefattar smärta i buken och övre buksmärta

Beskrivning av utvalda biverkningar

Gastrointestinala biverkningar

Gastrointestinala biverkningar (kräkningar [85,7 %], diarré [77,8 %], illamående [38,1 %]) var de biverkningar som oftast rapporterades. Av patienterna med behandlingsrelaterade kräkningar hade 29 (53,7 %) patienter kräkningar av grad 1 (definierat som ingen intervention nödvändig) och 25 (46,3 %) hade kräkningar av grad 2 (definierat som intravenös vätsketillförsel inom öppenvården; medicinsk åtgärd nödvändig). Av dessa patienter med behandlingsrelaterat illamående hade 23 (95,8 %) illamående av grad 1 (definierat som aptitförlust utan förändrade matvanor) och 1 (4,2 %) patient hade grad 2 (definierat som minskat oralt intag utan signifikant viktnedgång, dehydrering eller undernäring). Under de första 4 månaderna av behandlingen med ProLon1 hade 19 (67,9 %) patienter kräkningar och 10 (35,7 %) patienter var illamående. Vid behandlingens slut behövde 4 (14,3 %) patienter medel mot kräkningar eller illamående (se avsnitt 4. 4). Sammanlagt 4 patienter avbröt behandlingen, främst på grund av illamående eller kräkningar.

De flesta patienter med behandlingsrelaterad diarré (cirka 94 %) fick lindrig eller måttlig diarré; 38 (77,6 %) patienter rapporterade grad 1 (definierat som en ökning på högst 4 avföringar om dagen jämfört med utgångsvärdet) och 8 (16,3 %) patienter rapporterade behandlingsrelaterad diarré av grad 2 (definierat som en ökning på 4 till 6 avföringar om dagen jämfört med utgångsvärdet; begränsning av instrumentella aktiviteter i det dagliga livet). Tre (6,1 %) patienter rapporterade diarré av grad 3 (definierat som en ökning på minst 7 avföringar om dagen jämfört med utgångsvärdet; inläggning på sjukhus indicerat; kraftig ökning av stomiproduktionen jämfört med utgångsvärdet; begränsning av självvårdande aktiviteter i det dagliga livet). Under de första 4 månaderna av behandlingen med ProLon1 hade 23 (82,1 %) patienter diarré; vid slutet av behandlingen hade 3 (10,7 %) patienter diarré. Tolv (42,9 %) patienter behandlades med loperamid.

Elektrolytrubbningar

Elektrolytrubbningar (hypermagnesemi, hypokalemi, hyponatremi) uppträdde hos 4 (6,3 %) patienter. Av de 2 patienter som hade hypermagnesemi hade 2 (100 %) patienter hypermagnesemi av grad 1 (definierat som > övre normalgräns [ULN] till 3,0 mg/dl; > ULN till 1,23 mmol/l). Av de 2 patienter som fick hypokalemi hade 1 (50 %) patient hypokalemi av grad 1 (definierat som < undre gränsen för normal [LLN] till 3,0 mmol/l) och 1 (50 %) patient hade hypokalemi av grad 3 (definierat som < 3,0 till 2,5 mmol/l; inläggning på sjukhus är indicerat). Av de 1 patienter som fick hyponatremi hade 1 (100 %) hyponatremi av grad 1 (definierat som < LLN till 130 mmol/l). Dehydrering uppträdde hos 3 (4,8 %) patienter. Av de 3 patienter som var dehydrerade hade 1 patient (33,3 %) dehydrering av grad 1 (definierat som ökad indikation för oral vätska; torra slemhinnor; minskad hudturgor) och 2 (66,7 %) patienter hade dehydrering av grad 2 (definierat som ökad indikation för intravenös vätska).

Aminotransferas-stegringar

Förhöjt alaninaminotransferas registrerades för 14 (50,0 % av patienterna) ProLon1-patienter. Av patienterna med förhöjt alaninaminotransferas hade 11 (78,6 %) patienter en ökning av grad 1 (definierat som större än ULN till 3,0 gånger ULN om utgångsvärdet var normalt; 1,5 till 3,0 gånger ULN om utgångsvärdet var onormalt), 1 (7,1 %) patient en ökning av grad 2 (definierat som > 3,0 till 5,0 gånger ULN om utgångsvärdet var normalt; > 3,0 till 5,0 x utgångsvärdet om utgångsvärdet var onormalt), och 2 (14,3 %) patienter en ökning av grad 3 (definierat som > 5,0 till 20,0 x ULN om utgångsvärdet var normalt; > 5,0 till 20,0 x utgångsvärdet om utgångsvärdet var onormalt).

Förhöjt aspartataminotransferas registrerades för 18 (64,3 %) ProLon1-patienter. Av dessa patienter hade 17 (94,4 %) patienter en ökning av grad 1 (definierat som större än ULN till 3,0 gånger ULN om utgångsvärdet var normalt; 1,5 till 3,0 gånger utgångsvärdet om utgångsvärdet var onormalt) och 1 (5,6 %) patient en ökning av grad 3 (definierat som > 5,0 till 20,0 x ULN om utgångsvärdet var normalt; > 5,0 till 20,0 x utgångsvärdet om utgångsvärdet var onormalt).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Vid akut överdosering ska understödjande medicinsk vård ges om det är kliniskt indicerat, inklusive vätskeersättning för att undvika rubbad elektrolytbalans samt noggrann övervakning av vitalparametrar. Det finns ingen antidot mot lonafarnib för att motverka överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, olika medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC- kod: A16AX20

Verkningsmekanism

Lonafarnib är ett sjukdomsmodifierande medel som förhindrar farnesylering, vilket minskar ackumuleringen av avvikande progerin och progerinliknande proteiner i cellens inre kärnmembran. Detta leder till att cellernas integritet och normala funktion upprätthålls. Ackumuleringen av progerin och progerinliknande proteiner i cellerna inuti de stora blodkärlens väggar orsakar inflammation och fibros.

Klinisk effekt och säkerhet

Den kliniska effekten och säkerheten av lonafarnib har utvärderats i två fas 2-studier (ProLon1 och ProLon2). Båda studierna var öppna enkelcenter-, enarmsstudier som utvärderade effekten och säkerheten av lonafarnib hos patienter med genetiskt bekräftad HGPS eller patienter med ”processing-deficient” progeroid laminopati. Analysen utfördes genom att studierna kombinerades i en poolad analys för att utvärdera skillnader i överlevnad mellan de HGPS-patienter som behandlades med lonafarnib och dem som var lonafarnibnaiva. Överlevnadsanalyser utfördes vid 1, 2 och 3 år baserat på tidslängden av monoterapi med lonafarnib i antingen ProLon1 eller ProLon2 och med hjälp av vitalstatus från och med den 1 augusti 2021, s.k. senaste uppföljning.

Det var 28 patienter med i ProLon1 (26 patienter med klassisk HGPS, 1 patient med icke-klassisk HGPS och 1 patient med progeroid laminopati med en *LMNA*-heterozygot mutation med ackumulering av progerinliknande proteiner). Patienterna fick lonafarnib i 24 till 30 månader. Patienterna inledde behandlingen med lonafarnib 115 mg/m² två gånger dagligen. Efter 4 månaders behandling fick patienter som tolererade behandlingen en ökning av dosen till 150 mg/m² två gånger dagligen. Av de 28 behandlade patienterna ingick 27 patienter med HGPS (16 kvinnor, 11 män) i överlevnadsbedömningen. Medianåldern vid behandlingsstart för de 27 patienterna var 7,5 år (intervall: 3 till 16 år). Vid studiens början var alla patienter yngre än 18 år.

Det var 35 patienter med i ProLon2 (34 patienter med klassisk HGPS och en patient med icke-klassisk HGPS). Patienterna fick lonafarnib i 12 till 36 månader. Patienterna behandlades med lonafarnib 150 mg/m² två gånger dagligen. Av de 35 behandlade patienterna ingick alla i överlevnadsbedömningen. Medianåldern vid behandlingsstart var 6,0 år (intervall: 2 till 17 år). Vid studiens början var alla patienter yngre än 18 år.

Av de 63 patienterna i ProLon1 och ProLon2 behövde 15 (24 %) någon form av dosjustering. En patient (2 %) avbröt behandlingen, 11 patienter (17 %) fick avbryta behandlingen och 3 patienter (5 %) minskade dosen. Hos 10 patienter (10/63, 16 %) var den vidtagna åtgärden förknippad med gastrointestinal störning, en känd och vanlig biverkning av lonafarnib.

Den retrospektiva 3-åriga överlevnadsanalysen baserades på mortalitetsdata från 62 HGPS-patienter (27 behandlingsnaiva patienter i ProLon1 och 35 behandlingsnaiva patienter i ProLon2) som behandlades med monoterapi med lonafarnib samt data från matchade, obehandlade patienter i en separat naturlig historisk kohort.

Den genomsnittliga livslängden för HGPS-patienter som behandlades med lonafarnib ökade med i genomsnitt 0,44 till 0,47 år (utan respektive med justering för ålder vid behandlingens början) de första 3 åren av uppföljningen. På grund av osäkerheten i de tillgängliga uppgifterna kan denna dock vara så kort som 2,4 månader.

Vid den senaste uppföljningstiden (dvs. den 1 augusti 2021) ökade den genomsnittliga livslängden för HGPS-patienter som behandlades med lonafarnib med i genomsnitt 4,3 år. Med tanke på den begränsade informationen i datamängderna kan denna vara så kort som 2,6 år. Resultaten för den senaste uppföljningstiden bör tolkas med viss försiktighet eftersom patienterna genomgick ytterligare (potentiellt gynnsamma) behandlingar.

Sammanfattningen av överlevnadsanalysen finns i tabell 4.

Tabell 4: Sammanfattning av överlevnadsanalys för patienter med Hutchinson-Gilfords syndrom (lonafarnib-behandlad mot extern naturlig historisk kohort)

	Skillnad i RMST* i år (95 % KI)	Riskkvot* (95 % KI)
3-årig uppföljning	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
Senaste uppföljning (1 augusti 2021)	4,338 (2,551, 6,126) P1+P2	0,28 (0,154, 0,521) P1+P2
2-årig uppföljning	0,237 (0,074, 0,401) P1+P2	0,29 (0,097, 0,838) P1+P2
1-årig uppföljning	0,094 (0,034, 0,154) P1+P2	0,20 (0,054, 0,732) P1+P2

KI = konfidensintervall; P1 = ProLon1; P2 = ProLon2; RMST = begränsad genomsnittlig överlevnadstid

Det var 27 patienter med i ProLon1 och 35 patienter i ProLon2.

*Uppskattningarna baseras på matchning enligt följande: för varje lonafarnib-patient valdes en slumpmässigt matchad obehandlad patient ut, av samma kön och från samma kontinent. Lonafarnib-patienterna matchades sekventiellt från lonafarnib-patienten med den äldsta åldern i början till den yngsta. Åldern vid behandlingens början för den obehandlade patienten inom ett matchat par ställdes in på samma ålder som för lonafarnib-patienten. Om en obehandlad patient fick längre uppföljning än den lonafarnib-behandlade patienten i ett matchat par, censurerades denna uppföljning efter längden på den lonafarnib-behandlade patientens uppföljning. Regressionsanalys för RMST och Cox-proportionell riskregression för riskkvoten hade kön och kontinent som stratifieringsfaktorer och ålder vid behandlingens början som kovariat.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absolut biotillgänglighet har inte utvärderats. Lonafarnib tas upp oralt. Mediantiden till maximal toppkoncentration (t_{max}) var 2 till 4 timmar. Efter flerdos-administrering av lonafarnib (100 mg två gånger dagligen i 5 dagar) till friska frivilliga var den genomsnittliga maximala toppkoncentrationen 964 ng/ml som sågs vid en mediantid på 4 timmar (2 till 5 timmars intervall).

Hos friska frivilliga jämfördes exponeringen efter en oral singeldos på 75 mg lonafarnib, vilken togs som en intakt kapsel, med exponeringen efter en oral singeldos på 75 mg lonafarnib-kapsel blandat med apelsinjuice (för anvisningar om blandning av kapselinnehållet med apelsinjuice, se avsnitt 6.6). När kapselinnehållet blandades med apelsinjuice sänktes C_{\max} för lonafarnib med 9 % och AUC sänktes med 8 % jämfört med när det gavs som en intakt kapsel.

Efter en oral singeldos på 100 mg lonafarnib minskade föda absorptionen av lonafarnib hos friska frivilliga och den relativa orala biotillgängligheten vid födointag jämfört med vid fasta var 48 % och 77 % baserat på C_{\max} respektive AUC. Flerdos-administrering av lonafarnib tillsammans med mat till friska vuxna försökspersoner hade ingen signifikant effekt på biotillgängligheten och resulterade i en lägre interindividuell variabilitet (16 %).

Hos friska frivilliga uppskattas ackumuleringskvoten ligga på 4,46 för $AUC_{\text{TAU}}/AUC_{0-12}$ och 3,36 för C_{\max} .

Den intraindividuell variabiliteten är 20,79 % för C_{\max} och 21,13 % för AUC_{TAU} och den interindividuell variabiliteten är 36,92 % för C_{\max} och 50,75 % för AUC_{TAU} .

Distribution

Plasmaproteinbindningen av lonafarnib *in vitro* var ≥ 99 % inom koncentrationsintervallet mellan 0,5 och 40,0 mikrogram/ml. Blod-plasma-kvoten var 0,992 till 1,56.

Lonafarnib uppvisar en tidsberoende farmakokinetik. En jämförelse mellan studier på friska vuxna frivilliga med en singeldos på 75 mg lonafarnib och 75 mg lonafarnib två gånger dagligen i 5 dagar visar att den skenbara distributionsvolymen för lonafarnib minskar med 60 % (242 l respektive 97,4 l) efter flerdosbehandling med lonafarnib i 5 dagar.

Metabolism

Lonafarnib metaboliseras i hög grad i levern. Lonafarnib stod för 50–57 % av den profilerade radioaktiviteten i plasma. Total plasmaåtervinning för de två metaboliterna av intresse: HM17 (15,1 %) och HM21 (13,9 %), vilket innebär att totalt 79–86 % av radioaktiviteten i plasma återvanns. I de gemensamma metaboliseringsvägarna ingick oxidering, dehydrogenering och kombinationer av dessa två processer. De flesta av metaboliterna härrörde från strukturella förändringar i den tillhörande piperidinringregionen för lonafarnib.

HM21 är en farmakologiskt aktiv metabolit. Efter oral administrering av 100 mg lonafarnib två gånger dagligen i 5 dagar har HM21 en maximal plasmakoncentration på 94,8 ng/ml efter cirka 4 timmar (intervall: 3 till 6), med en AUC_{TAU} på 864 ng·h/ml. Efter oral administrering av 75 mg lonafarnib två gånger dagligen i 5 dagar har HM21 en maximal koncentration i plasma på 82,1 ng/ml efter cirka 3 timmar (intervall: 3 till 5), med en AUC_{TAU} på 767 ng·h/ml.

Metabolismstudier *in vitro* visar att CYP3A4 och CYP3A5 främst ansvarar för den oxidativa metabolismen av lonafarnib och att lonafarnib är ett *in vivo*-känsligt CYP3A4-substrat.

Tjugoen metaboliter karakteriserades/identifierades i urin och avföring. Ingen enskild okarakteriserad metabolit utgjorde mer än 5 % av dosen.

Transportörer

Baserat på *in vitro*-data är lonafarnib med stor sannolikhet ett substrat av P-glykoprotein och inte ett substrat av BCRP, OCT1, OATP1B1 och OATP1B3.

Eliminering

En ^{14}C -absorptions-, metabolism- och utsöndringsstudie som utfördes på friska frivilliga efter singeldos-administrering av lonafarnib visade att radioaktivitet som härrör från läkemedel främst utsöndrades via avföring. Den genomsnittliga kumulativa utsöndringen av radioaktivitet var 61 % i avföring och högst 1 % i urinen upp till 24 timmar efter dosering (total återvinning var cirka 62 % i massbalansstudien).

Lonafarnib uppvisar en tidsberoende farmakokinetik. En jämförelse mellan studier på friska vuxna frivilliga av en singeldos på 75 mg lonafarnib och 75 mg lonafarnib två gånger dagligen i 5 dagar visar att clearance för lonafarnib minskade med 75 % (48,2 l/h respektive 12,1 l/h) och att $t_{1/2}$ ökade med 60 % (3,5 h respektive 5,6 h) efter en flerdosbehandling med lonafarnib i 5 dagar.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Lonafarnib har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion. Samtidig administrering av en oral singeldos på 50 mg lonafarnib (i kombination med en oral singeldos på 100 mg ritonavir) till patienter med mild och måttlig nedsättning av leverfunktionen visade liknande exponering med lonafarnib i förhållande till den matchade normala kontrollgruppen (normal leverfunktion). Dessa resultat tyder på att ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2). Lonafarnib är kontraindicerat för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3) på grund av det förutsedda säkerhetsproblemet dekomensation på grund av risken för diarré (se avsnitt 4.4 och 4.8). Lonafarnib (och troligast HM21) metaboliseras i hög grad i levern. Nedsatt leverfunktion leder därför med största sannolikhet till ökad exponering för lonafarnib (effekten på HM21 är okänd) (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Lonafarnib har inte studerats på patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4). Lonafarnib och HM21 utsöndras endast i begränsad omfattning via urinen. Därför förväntas inte nedsatt njurfunktion påverka exponeringen för lonafarnib och HM21.

Kön

Efter en peroral singeldos på 100 mg lonafarnib till friska frivilliga tyder de farmakokinetiska uppgifterna på att exponeringen för lonafarnib ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$) är högre hos kvinnliga försökspersoner (44 % högre) än hos manliga. Kön hade lägre effekt (26 %) på C_{max} jämfört med $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$.

Ålder

Efter en oral singeldos på 100 mg lonafarnib visar farmakokinetiska uppgifter att exponeringen för lonafarnib ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$) är högre hos äldre (59 % högre hos dem som är 65 år eller äldre) jämfört med yngre personer i åldern 18–45 år. Ålder hade lägre effekt (27 %) på C_{max} jämfört med $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Lonafarnib hade inga effekter på QT- eller QTc-intervallet hos marsvin och inga EKG-förändringar observerades hos apor. Lonafarnib gav måttliga och isolerade effekter på QT-intervallet på EKG hos råttor vid uppskattade exponeringar som liknar vad som ses hos människor.

En nivå utan observerade skadliga effekter (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) kunde inte fastställas i studier med upp till ett års duration på apor. Systemisk toxicitet observerades i 3 månaders och 1 års toxicitetsstudier på råttor och apor efter upprepad oral administrering av lonafarnib vid doser ≥ 30 respektive ≥ 10 mg/kg/dag, vilket motsvarar exponeringar lägre än vad som ses hos patienter. I toxicitetsfynden ingick benmärgssuppression, testikulär toxicitet och lymfoid toxicitet hos råttor och apor, njurförändringar hos råttor (vakuolisering, mineralisering och nekros i den inre njurmärgen) samt diarré och elektroretinografiska förändringar hos apor. I en 3 månaders toxicitetsstudie på apor sågs akut morbiditet på grund av blödning i flera organ hos ett litet antal apor som fick 60 mg/kg/dag, vilket motsvarar exponeringar liknande dem som ses hos människor (vid 150 mg/m² två gånger dagligen). I toxicitetsstudier på apor sågs okulära fynd av encellsnekros av retinala fotoreceptorer vid ≥ 40 mg/kg/dag. I en 3 månaders uppföljningsstudie noterades förändringar av elektroretinografi vid

≥ 15 mg/kg/dag, inklusive betydande förändringar av skotopa amplituder vid 60 mg/kg/dag vilket tyder på perturbation av stavceller och nedsatt mörkerseende. NOAEL för okulär toxicitet för lonafarnib ansågs vara 20 mg/kg/dag, vilket motsvarar exponeringar liknande dem som ses hos människor (vid 150 mg/m² två gånger dagligen).

Lonafarnib ökade pre- och postimplantationsförlusten och minskade antalet levande foster hos honråttor vid doser ≥ 30 mg/kg/dag. Minskad kroppsvikt hos modern och lägre kroppsvikt hos fostret observerades också vid denna dosnivå. NOAEL för modertoxicitet och F1-kullar ansågs vara 10 mg/kg/dag, med en uppskattad exponeringsnivå som är lägre än vad som ses hos människor vid 150 mg/m² två gånger dagligen.

Reproduktionstoxicitet observerades hos hanråttor och -apor, inklusive lägre testikel- och bitestikelvikt, aspermi, förändrad spermatogenes och spermatogonialt debris hos hanråttor vid ≥ 90 mg/kg/dag och lägre testikelvikt hos hanapor vid den lägsta testade dosen 10 mg/kg/dag. NOAEL eller den lägsta testade dosen vad gäller dessa effekter motsvarar exponeringsnivåer under dem som ses hos människor vid 150 mg/m² två gånger dagligen.

Lonafarnib visade teratogen potential vid kliniskt relevant exponering hos kaniner i frånvaro av maternell toxicitet, där en ökad incidens av missbildningar och variationer i fostrets skelettutveckling observerades vid den lägsta testade dosen 10 mg/kg/dag, vilket motsvarar en exponeringsnivå som är lägre än vad som ses hos människa vid 150 mg/m² två gånger dagligen. Maternell toxicitet observerades vid ≥ 40 mg/kg/dag och både moder- och embryofetal toxicitet, inräknat missfall, missfärgad urin, viktminskning, ökad förlust efter implantation och sänkt fostervikt, observerades vid 120 mg/kg/dag, vilket motsvarar högre exponeringar än vad som ses hos människa (~2- och 25-gånger den humana exponeringen vid 150 mg/m² två gånger dagligen). Hos råttor hade lonafarnib inga negativa effekter på F1- och F2-generationerna i en studie av pre- och postnatal utveckling. Lonafarnib utsöndras i mjölk efter oral administrering till lakterande råttor, med ett genomsnittligt förhållande mellan mjölk- och plasmakoncentration på 1,5 vid 12 timmar.

Totalt sett utgör lonafarnib inte en genotoxisk betänklighet baserat på resultat från *in vitro*-tester, inräknat analys av bakteriell omvänd mutation och en analys av kromosomavvikelser med hjälp av humana perifera blodlymfocyter. I *in vivo*-analysen av mikronuklei i musben var lonafarnib inte genotoxiskt vid doser upp till 50 och 60 mg/kg/dag (intraperitoneal injektion) hos han- respektive honmus. Dessa dosnivåer är dock lägre än den kliniskt relevanta dosen.

Den karcinogena potentialen av lonafarnib har inte studerats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Povidon
Poloxamer
Kroskarmellosnatrium
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

Kapselskal

Gelatin (E 171)
Titandioxid
Gul järnoxid (E 172)
Röd järnoxid (E 172) (endast 75 mg kapslar)
Solroslecitin (E 322)

Svart bläck

Shellack
Svart järnoxid (E 172)
Propylenglykol
Ammoniaklösning
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk, innehållande torkmedel i en behållare och kapslar, med induktionsförsegling och polypropylenlock. Förpackningsstorlek om 30 hårda kapslar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Patienter som inte kan svälja kapslar hela

Om kapslarna inte kan sväljas hela kan kapslarna öppnas och kapselns innehåll blandas med apelsinjuice.

Steg 1: Använd en ren doseringskopp, mät upp antingen 5 ml eller 10 ml apelsinjuice. Du kan välja mellan 5 ml eller 10 ml apelsinjuice.

Steg 2: Häll över apelsinjuicen uppmätt i **steg 1** i en ren kopp.

Steg 3: Håll en kapsel ovanför koppen som innehåller apelsinjuicen. Håll kapseln på båda sidor mellan tummen och pekfingeret. Vrid försiktigt och dra isär kapseln.

Steg 4: Töm innehållet i kapseln direkt i koppen som innehåller apelsinjuicen.

Steg 5: Blanda kapselns innehåll och apelsinjuicen väl med en ren sked. Om bara en enda kapsel ska tas, gå vidare till **steg 7**. Om 2 kapslar ska tas, gå vidare till **steg 6**.

Steg 6: Om 2 kapslar tas, upprepa steg 1 till 5 för den andra kapseln. När du är klar, gå till **steg 7, 8 och 9**.

Steg 7: Svälj hela blandningen tillsammans med mat inom cirka 10 minuter efter beredningen. Varje dos måste blandas och intas inom 10 minuter. Blandningen ska bara beredas vid tidpunkten för intaget.

Steg 8: Skölj ur doseringskoppen som används för att mäta upp apelsinjuicen och fyll den med 5 ml vatten för varje kapsel som blandats ut med apelsinjuice.

Steg 9: Häll över vattnet som uppmätts i **steg 8** till i koppen som används för att blanda ut Zokinvy med apelsinjuicen. Snurra försiktigt på koppen med vattnet. Drick vattnet.

Patienter som har en kroppsytta på mellan 0,30 m² och 0,38 m², patienter som tar Zokinvy och en svag CYP3A-hämmare och som har kvarstående toxiciteter eller patienter med dysfunktionell CYP3A4-polymorfism som kräver en reducerad daglig dos på högst 50 mg

Patienter som har en kroppsytta på mellan 0,30 m² och 0,38 m² behöver en daglig dos på 75 mg (37,5 mg två gånger dagligen). Vissa patienter som tar Zokinvy samtidigt med en svag CYP3A-hämmare och får ihållande biverkningar eller patienter med dysfunktionell CYP3A4-polymorfism kan behöva en daglig dos på 50 mg (25 mg två gånger dagligen). I dessa fall måste en Zokinvy-kapsel på 75 mg eller 50 mg blandas med 10 ml apelsinjuice för att rätt dos ska uppnås. Bara hälften av 10-ml-blandningen ska intas, vilket ger en dos på antingen 25 mg eller 37,5 mg.

Steg 1: Använd en ren doseringskopp och fyll den med 10 ml apelsinjuice.

Steg 2: Häll upp apelsinjuicen uppmätt i **steg 1** i en ren kopp för blandning.

Steg 3: Beroende på din läkares anvisning, håll antingen en Zokinvy 75 mg- eller 50 mg-kapsel ovanför koppen som innehåller apelsinjuicen. Håll kapseln på båda sidor mellan tummen och pekfingeret. Vrid försiktigt och dra isär kapseln.

Steg 4: Töm innehållet i kapseln direkt i koppen som innehåller apelsinjuicen.

Steg 5: Blanda kapselns innehåll och apelsinjuicen väl med en ren sked.

Steg 6: Häll över 5 ml av apelsinjuice/medicin-blandningen från blandningskoppen till en ren doseringskopp.

Steg 7: Svälj 5-ml-blandningen tillsammans med mat inom cirka 10 minuter efter beredningen. Varje dos måste blandas och intas inom 10 minuter. Blandningen ska bara beredas vid tidpunkten för intaget.

Steg 8: Häll 5 ml vatten i doseringskoppen som används för att konsumera blandningen.

Steg 9: Snurra försiktigt på doseringskoppen med vattnet. Drick vattnet.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till företaget som ansvarar för frisläppandet av produkten

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggörs på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL

Då detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14.8 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
-------------	--------------

<p>Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): För att närmare karakterisera Zokinvs säkerhet, effektivitet och hälsorelaterade livskvalitet för patienter med Hutchinson-Gilfords progeriasyndrom och ”processing-deficient” progeroida laminopatier ska innehavaren av godkännande för försäljning lämna in resultaten av en prospektiv observationell kohortstudie baserat på ett register.</p>	<p>Årliga studierapporter kommer att lämnas in tillsammans med den årliga omprövningen.</p>
--	---

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (ZOKINVY 50 mg)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zokinvy 50 mg hårda kapslar
lonafarnib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 50 mg lonafarnib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1660/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Zokinvy 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

FLASKETIKETT (ZOKINVY 50 mg)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Zokinvy 50 mg hårda kapslar
lonafarnib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 50 mg lonafarnib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1660/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (ZOKINVY 75 mg)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Zokinvy 75 mg hårda kapslar
lonafarnib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 75 mg lonafarnib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1660/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Zokinvy 75 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

FLASKETIKETT (75 mg)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Zokinvy 75 mg hårda kapslar
lonafarnib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 75 mg lonafarnib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1660/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Zokinvy 50 mg hårda kapslar

Zokinvy 75 mg hårda kapslar

lonafarnib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zokinvy är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Zokinvy
3. Hur du tar Zokinvy
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zokinvy ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zokinvy är och vad det används för

Vad Zokinvy är

Zokinvy innehåller den aktiva substansen lonafarnib.

Vad Zokinvy används för

Detta läkemedel används för att behandla patienter från 12 månaders ålder med följande sällsynta sjukdomar:

- Hutchinson-Gilfords syndrom
- processing-deficient progeroida laminopatier

Dessa sjukdomar orsakas av förändringar i de gener som behövs för att bilda vissa proteiner. Normala versioner av dessa proteiner hjälper till att hålla cellerna starka och stabila. De förändrade generna orsakar dock en ansamling av skadliga former av de proteiner som kallas progerin eller progerinliknande proteiner. Dessa skadliga proteiner leder till cellskada som liknar effekten av att åldras.

Hur Zokinvy verkar

Zokinvy verkar genom att hjälpa till att minska ansamlingen av skadliga progerinproteiner eller progerinliknande proteiner.

2. Vad du behöver veta innan du tar Zokinvy

Ta inte Zokinvy

- om du är allergisk mot lonafarnib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- tillsammans med läkemedel som kallas starka CYP3A-hämmare (dessa kan minska nedbrytningen av Zokinvy i kroppen, med fler biverkningar som följd, se Andra läkemedel och Zokinvy, nedan).
- tillsammans med läkemedlet midazolam
- tillsammans med läkemedlen atorvastatin, lovastatin, simvastatin
- om du har svårt nedsatt leverfunktion

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Zokinvy.

Tala omedelbart om för din läkare om du:

- är över 10 år. Behandlingsresultaten kan variera utifrån din ålder när du börjar ta Zokinvy.
- har ihållande kräkning eller diarré och långvarig aptitlöshet eller viktnedgång (se avsnitt 4).
- börjar ta läkemedlet loperamid mot diarré. På grund av interaktionen mellan Zokinvy och loperamid är det viktigt att din läkare ger dig doseringsvägledning och övervakar din användning av detta läkemedel.
- ska opereras. Du får inte använda midazolam, ett läkemedel som ofta används under operation, tillsammans med Zokinvy. Din läkare kan ge instruktioner i denna situation.
- har förhöjda nivåer av leverenzymerna som påvisas genom blodprov. Läkaren ska övervaka din leverfunktion medan du tar detta läkemedel.
- utvecklar symtom på njurproblem. Läkaren ska övervaka din njurfunktion medan du tar detta läkemedel.
- upplever nya synförändringar. Läkaren ska övervaka din syn och ögonfunktion medan du tar detta läkemedel.
- tar ett läkemedel som är en måttlig eller stark CYP3A-inducerare. Dessa typer av läkemedel ska undvikas (se Andra läkemedel och Zokinvy, nedan).
- tar ett läkemedel som är en måttlig CYP3A-hämmare. Dessa typer av läkemedel ska undvikas (se Andra läkemedel och Zokinvy, nedan).
- har en känd dysfunktionell polymorfism hos CYP3A4.
- har ett progeroidsyndrom orsakat av en mutation i en annan gen än *LMNA* eller *ZMPSTE24* som inte orsakar en ansamling av de skadliga proteiner som kallas progerin eller progerin-liknande proteiner. Zokinvy förväntas inte vara effektivt för dessa typer av progeroida syndrom. Exempel på progeroida syndrom vid vilka Zokinvy inte förväntas ge någon fördel är Werners syndrom, Blooms syndrom, Rothmund-Thomsons syndrom, Cockaynes syndrom, xeroderma pigmentosum, trichotiodystrofi och ataxi-telangiectasi.

Barn

Ge inte detta läkemedel till barn under 12 månaders ålder. Läkemedlet har inte studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Zokinvy

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Vissa läkemedel kan interagera med Zokinvy när de tas tillsammans. Följande läkemedel får inte kombineras med Zokinvy:

- läkemedel som är starka CYP3A-hämmare (de kan minska nedbrytningen av Zokinvy i kroppen, med fler biverkningar som följd; fråga apotekspersonalen eller din läkare om något av dina andra läkemedel är av denna typ),
- läkemedel som är svaga eller måttliga CYP3A-hämmare (de kan minska nedbrytningen av Zokinvy i kroppen, med fler biverkningar som följd; fråga apotekspersonalen eller din läkare om något av dina andra läkemedel är av denna typ). Din läkare kan tillfälligt minska dosen av Zokinvy medan du tar en svag eller måttlig CYP3A-hämmare.
- midazolam (används för att behandla kramper och för kirurgiska ingrepp – tala om för din läkare om du planerar att genomgå en operation)

- atorvastatin, lovastatin eller simvastatin (används för att sänka kolesterolet i blodet),
- läkemedel som är starka, måttliga eller svaga CYP3A-inducerare (dessa kan öka nedbrytningen av Zokinvy i kroppen, vilket gör läkemedlet mindre effektivt; fråga din apotekspersonal eller läkare om något av dina andra läkemedel är av denna typ),
- loperamid (används för att behandla diarré). Dosen loperamid ska inte överstiga 1 mg om dagen. Barn under 2 års ålder ska inte ta loperamid.
- metformin (används för att behandla typ 2-diabetes),
- läkemedel som är CYP2C19-substrat (fråga apotekspersonalen eller läkaren om något av dina andra läkemedel är av denna typ). Om du måste ta ett CYP2C19-substrat kan läkaren behöva justera din dos av CYP2C19-substratet och närmare övervaka dina biverkningar.
- johannesört eller (traditionella) växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (ett växtbaserat medel som används för att behandla lätt nedstämdhet),
- läkemedel som är P-glykoproteinsubstrat (fråga apotekspersonalen eller läkaren om något av dina andra läkemedel är av denna typ). Om du måste ta ett P-glykoproteinsubstrat kan din läkare behöva justera dosen av P-glykoproteinsubstratet och närmare övervaka dina biverkningar.
- läkemedel som är OCT1-substrat (fråga apotekspersonalen eller läkaren om något av dina andra läkemedel är av denna typ),
- orala preventivmedel (t.ex. p-piller).

Zokinvy med mat och dryck

Ta inte Zokinvy tillsammans med mat och dryck som innehåller grapefrukt, tranbär, granatäpple eller (bitter) pomerans (t.ex. apelsinmarmelad). Mat och dryck som innehåller dessa frukter kan förstärka biverkningarna av Zokinvy.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Zokinvy har inte testats på gravida kvinnor.

Zokinvy rekommenderas inte under graviditet.

Fertila kvinnor måste använda en effektiv preventivmetod medan de tar Zokinvy och i minst 1 vecka efter den sista dosen. Män med fertila kvinnliga partner måste använda en effektiv preventivmetod medan de tar Zokinvy och i minst 3 månader efter den sista dosen. Lägg till en barriärpreventivmetod om systemiska steroider används som preventivmedel.

Det är inte känt om Zokinvy passerar över i bröstmjölken och det kan påverka det ammade barnet. Diskutera fördelarna och de möjliga riskerna med amning med din läkare om du vill amma, och jämför det med att sluta ta Zokinvy.

Det är inte känt om detta läkemedel påverkar fertiliteten hos män eller kvinnor.

Köra och använda verktyg eller maskiner

Zokinvy har mild effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet kan uppstå efter att du tagit Zokinvy.

Zokinvy innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Zokinvy

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- Ta 1 eller 2 kapslar Zokinvy, två gånger dagligen, med cirka 12 timmars mellanrum (morgon och kväll) i samband med mat. Dosen av Zokinvy baseras på din längd och vikt.
- Läkaren kommer att bestämma rätt startdos av Zokinvy för dig. Detta kan innebära att man måste ta kapslar av olika styrka för att det ska bli rätt mängd. Efter 4 månaders behandling med Zokinvy kan läkaren komma att öka din dos.
- Se till att du vet hur många kapslar du behöver ta i varje dos och styrkan på varje kapsel du behöver. Be din läkare, apotekspersonalen eller sjuksköterskan att skriva ned detta (inklusive färgen på kapseln/kapslarna som ska tas för varje dos).
- Ta kapslarna tillsammans med mat och skölj ner dem med tillräckligt med vatten för att kunna svälja dem. Att ta Zokinvy tillsammans med mat kan hjälpa till att minska biverkningarna.

Om du inte kan svälja en hel Zokinvy-kapsel

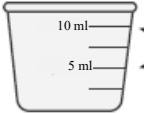
- Om du inte kan svälja en hel Zokinvy-kapsel, följ anvisningarna nedan för att blanda kapselinnehållet med apelsinjuice.

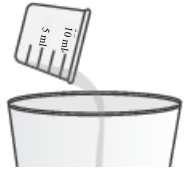

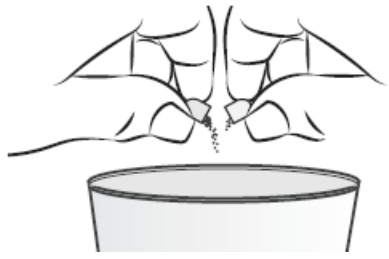


Vad du behöver för att blanda Zokinvy med apelsinjuice

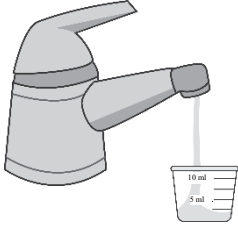

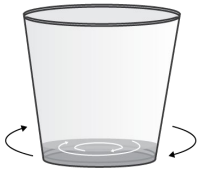
- Blanda en ny dos Zokinvy för varje användning.
- Lägg fram rätt antal Zokinvy-kapslar för din dos. Lägg kapseln eller kapslarna på en ren, plan yta.
- Använd endast apelsinjuice. Använd inte andra drycker för att blanda Zokinvy.
- En ren doseringskopp som visar mätnivåer på 5 ml och 10 ml.
- En ren kopp för varje Zokinvy-kapsel som ska blandas.
- En ren sked för att röra om blandningen.



Hur Zokinvy ska blandas med apelsinjuice

<p>Steg 1:</p> <ul style="list-style-type: none">• Använd en ren doseringskopp, mät upp antingen 5 ml eller 10 ml apelsinjuice.• Du kan välja att använda 5 ml eller 10 ml apelsinjuice.	 <p>Fyll med antingen 5 ml eller 10 ml</p>
--	---

<p>Steg 2:</p> <p>Häll över apelsinjuicen uppmätt i steg 1 i en ren kopp.</p>	
<p>Steg 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Håll en Zokinvy-kapsel ovanför koppen med apelsinjuicen. • Håll kapseln på båda sidor mellan tummen och pekfingeret. • Vrid försiktigt och dra isär kapseln. 	
<p>Steg 4:</p> <p>Töm allt innehåll i kapseln i koppen som innehåller apelsinjuicen.</p>	
<p>Steg 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blanda kapselns innehåll och apelsinjuicen väl med en ren sked. • Om bara en enda kapsel ska tas, gå vidare till steg 7. • Om 2 kapslar ska tas, gå till steg 6. 	
<p>Steg 6:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Om 2 kapslar tas, upprepa steg 1–5 för den andra kapseln. • När den andra kapseln blandas kan de två portionerna antingen kombineras i en enda kopp eller ligga kvar i två portionskoppar. • När du är klar, gå till steg 7, 8 och 9. 	
<p>Steg 7:</p> <p>Svälj hela Zokinvy-blandningen</p> <ul style="list-style-type: none"> • med mat, • inom cirka 10 minuter efter beredningen. <p>Varje dos måste blandas och intas inom 10 minuter. Blandningen ska bara beredas vid tidpunkten för intaget.</p>	<p>TA INOM</p> 

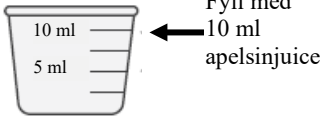
<p>Steg 8:</p> <p>Skölj ur doseringskoppen som används för att mäta upp apelsinjuicen och fyll den med 5 ml vatten för varje kapsel som blandats med apelsinjuice.</p>	
<p>Steg 9:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häll vattnet som uppmättes i steg 8 i koppen som används för att blanda Zokinvy och apelsinjuice (a). • Snurra försiktigt på koppen med vattnet (b). Drick vattnet. 	<div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"> <div style="margin-bottom: 20px;"> <p>(a)</p>  </div> <div> <p>(b)</p>  </div> </div>

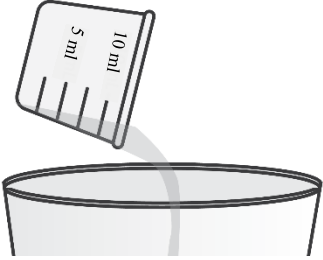
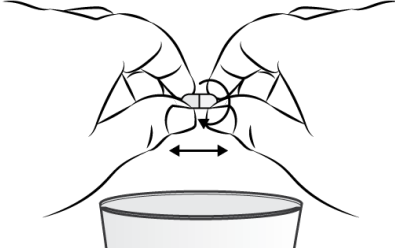


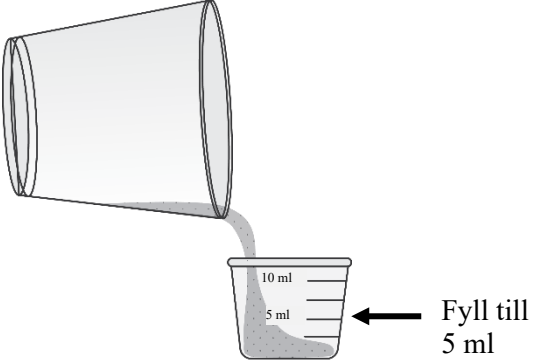
Patienter som börjar ta Zokinvy och har en kroppsytta på mellan 0,30 m² och 0,38 m², patienter som tar en svag CYP3A-hämmare samtidigt med Zokinvy och får ihållande biverkningar och patienter med dysfunktionell CYP3A4-polymorfism som kräver en reducerad daglig dos på högst 50 mg


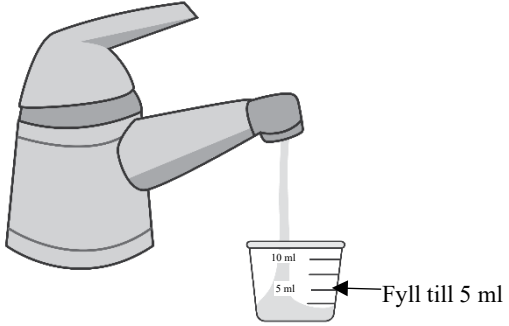

Innan du börjar blanda Zokinvy med apelsinjuice, läs Vad du behöver för att blanda Zokinvy med apelsinjuice.

För patienter som har en kroppsytta på mellan 0,30 m² och 0,38 m² är den dagliga startdosen av Zokinvy 75 mg (37,5 mg två gånger dagligen i samband med mat). Varje dos bereds på nytt med hjälp av en 75 mg kapsel och blandas med 10 ml apelsinjuice. Hälften av 10-ml-blandningen ska intas.

För patienter som tar Zokinvy och en svag CYP3A-hämmare och får ihållande biverkningar eller som har dysfunktionell CYP3A4-polymorfism kan läkaren komma att sänka den dagliga dosen av Zokinvy med 50 %. Bered varje dos vid tidpunkten för intaget. Om din reducerade dagliga dos är 50 mg (25 mg två gånger dagligen), blanda innehållet i en 50 mg kapsel i 10 ml apelsinjuice. Hälften av 10-ml-blandningen ska intas. Generellt kommer läkaren att öka dosen till dess tidigare nivå 14 dagar efter att behandlingen med den svaga CYP3A-hämmaren avslutats eller när dina biverkningar har upphört. Läkaren kommer att ge dig särskild vägledning.

<p>Steg 1:</p> <p>Använd en ren doseringskopp och fyll den med 10 ml apelsinjuice.</p>	
---	---

<p>Steg 2:</p> <p>Häll över apelsinjuicen uppmätt i steg 1 i en ren kopp för blandning.</p>	
<p>Steg 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beroende på läkarens anvisning, håll antingen en Zokinvy 75 mg- eller 50 mg-kapsel ovanför koppen som innehåller apelsinjuicen. • Håll kapseln på båda sidor mellan tummen och pekfingeret. • Vrid försiktigt och dra isär kapseln. 	
<p>Steg 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Töm allt innehåll i kapseln i koppen som innehåller apelsinjuicen. 	
<p>Steg 5:</p> <p>Blanda kapselns innehåll och apelsinjuicen väl med en ren sked.</p>	
<p>Steg 6:</p> <p>Häll upp 5 ml apelsinjuice och Zokinvy-blandning från blandningskoppen till en ren doseringskopp.</p>	

<p>Steg 7:</p> <p>Ta blandningen av 5 ml Zokinvy och apelsinjuice från doseringskoppen</p> <ul style="list-style-type: none"> • med mat, • inom cirka 10 minuter efter beredningen. <p>Varje dos måste blandas och intas inom 10 minuter. Blandningen ska bara beredas vid tidpunkten för intaget.</p>	<p>TA INOM</p> 
<p>Steg 8:</p> <p>Häll 5 ml vatten i doseringskoppen som används för att konsumera blandningen av Zokinvy och apelsinjuice.</p>	
<p>Steg 9:</p> <p>Snurra försiktigt på doseringskoppen med vattnet. Drink vattnet.</p>	

Drink mycket vatten medan du tar Zokinvy

Det är viktigt att dricka mycket vatten och andra vätskor medan du tar Zokinvy. Detta kan hjälpa till att minska problemen som är förknippade med diarré eller kräkningar.

Fråga läkaren om hur mycket vatten eller andra vätskor du bör dricka varje dag.

Läkaren kommer att diskutera med dig vilka vätskor du kan dricka för att du ska få rätt mängd vätska varje dag.

Ät ingen mat och drick inga drycker som innehåller grapefrukt, tranbär, granatäpple eller pomerans.

Om du har tagit för stor mängd av Zokinvy

Om du har tagit för många kapslar ska du sluta ta läkemedlet och kontakta din läkare.

Om du har glömt att ta Zokinvy

Om du har glömt att ta en dos och 8 timmar eller mer återstår till nästa planerade dos, ta den missade dosen så snart som möjligt tillsammans med lite mat. Om mindre än 8 timmar återstår innan nästa planerade dos ska du stå över den missade dosen och återuppta Zokinvy vid nästa planerade dos.

Om du slutar att ta Zokinvy

Sluta inte att ta Zokinvy utan att först ha talat med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om användningen av detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar. Tala omedelbart om för din läkare om du:

- har ihållande illamående, kräkningar eller diarré som leder till aptitlöshet, viktminskning eller vätskebrist. Kräkningar eller diarré är mycket vanligt (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer) och kan leda till elektrolytbrister som kräver understödande vård. Läkaren kan övervaka din vikt, aptit och hur mycket du äter och dricker för att lättare kunna upptäcka något av dessa möjliga elektrolyttillstånd.

Tala omedelbart om för läkaren om du får någon av de allvarliga biverkningarna ovan.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- förhöjda leverenzymvärden i blodprov, vilket tyder på belastning på levern
- ont i magen
- trötthet
- förstoppning
- bihåleinfektioner eller andra övre luftvägsinfektioner.
- minskat hemoglobin i blodprov
- minskat bikarbonat i blodprov

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- värk och smärta i kroppen, inklusive ryggsmärta och smärta i armar och ben
- feber
- sänkta nivåer av natrium, kalium, albumin och kreatinin i blodprov
- ökade nivåer av magnesium i blodprov
- hosta
- gasig
- hudutslag
- klåda (kliande hud)
- stroke (cerebral ischemi)
- huvudvärk
- rinnande näsa
- nästäppa
- näsblod
- halsont
- depression
- munsår (orala pustler)
- smärtsam böldliknande svullnad nära anus (perirektal abscess)
- lunginflammation
- influensa
- minskat antal blodkroppar (t.ex. antal vita blodkroppar) som påvisas genom blodprov
- stickningar i händer och fötter
- yrsel
- irritation, inflammation eller sår i tjocktarmen (kolit)
- dålig matsmältning (kan inkludera känsla av uppsvällighet, obehag, stor mättnadskänsla eller gasbildning)
- magkatarr (inflammation i magsäckens slemhinna; gastrit)

- blödning i tjocktarmen, ändtarmen eller anus
- torr hud
- mörkfärgning av huden (hyperpigmentering)
- bröstsmärta
- frossa
- tandfraktur

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet som listas i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zokinvy ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är lonafarnib.
Zokinvy 50 mg hårda kapslar: varje kapsel innehåller 50 mg lonafarnib.
Zokinvy 75 mg hårda kapslar: varje kapsel innehåller 75 mg lonafarnib.
- Övriga innehållsämnen är:
Kapselns innehåll: kroskarmellosnatrium (se avsnitt 2 ”Zokinvy innehåller natrium”), magnesiumstearat, poloxamer, povidon och kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Kapselns skal:
Zokinvy 50 mg hårda kapslar: gelatin, titandioxid, gul järnoxid och solroslecitin
Zokinvy 75 mg hårda kapslar: gelatin, titandioxid, gul järnoxid, röd järnoxid och solroslecitin
Tryckfärg: shellack, svart järnoxid

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zokinvy 50 mg hårda kapslar är ogenomskinliga, gula hårda kapslar märkta med ”LNF” och ”50” i svart bläck.

Zokinvy 75 mg hårda kapslar är ogenomskinliga, ljusorange hårda kapslar, märkta med ”LNF” och ”75” i svart bläck.

Burkens förpackning innehåller 30 hårda kapslar och torkmedel. Torkmedlet ligger i en behållare och behållaren finns i burken som innehåller kapslarna.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Patheon, part of Thermo Fisher Scientific Inc.
2100 Syntex Court
Mississauga, Ontario
L5N 7K9
Kanada

Denna bipacksedel ändrades senast MÅNAD ÅR

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”.

Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information om detta läkemedel och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

BILAGA IV

EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS SLUTSATSER OM BEVILJANDE AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **Godkännande för försäljning i undantagsfall**

Efter att ha behandlat ansökan, anser CHMP att nytta-riskförhållandet är gynnsamt för att rekommendera beviljande av godkännande för försäljning i undantagsfall, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.