

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zokinvy 50 mg, gélule

Zokinvy 75 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Zokinvy 50 mg, gélule

Chaque gélule contient 50 mg de lonafarnib.

Zokinvy 75 mg, gélule

Chaque gélule contient 75 mg de lonafarnib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Zokinvy 50 mg, gélule

Gélule de taille 4 (5 mm x 14 mm), jaune opaque, avec «LNF» et «50» imprimés en noir.

Zokinvy 75 mg, gélule

Gélule de taille 3 (6 mm x 16 mm), orange clair opaque, avec «LNF» et «75» imprimés en noir.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zokinvy est indiqué pour le traitement de patients âgés de 12 mois et plus ayant un diagnostic génétiquement confirmé de syndrome de Hutchinson-Gilford (progéria) ou de laminopathie progéroïde présentant soit une mutation *LMNA* hétérozygote avec accumulation de protéines de type progérine, soit une mutation *ZMPSTE24* homozygote ou hétérozygote composite.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement de patients atteints d'un syndrome progéroïde confirmé ou de syndromes métaboliques génétiques rares.

Posologie

Dose initiale

Pour toutes les indications, la dose initiale recommandée est de 115 mg/m² deux fois par jour. Pour l'administration du médicament, la formule de Dubois a été utilisée dans les essais cliniques et doit être utilisée pour calculer la surface corporelle. Les doses quotidiennes totales doivent toutes être arrondies au palier de 25 mg le plus proche et divisées en deux doses égales ou presque égales (voir Tableau 1). Les doses doivent être prises à environ 12 heures d'intervalle (matin et soir).

Tableau 1: Dose initiale et schéma d'administration recommandés pour une posologie basée sur 115 mg/m² de surface corporelle

Surface corporelle (m ²)	Dose quotidienne totale arrondie au palier de 25 mg le plus proche	Dose du matin Nombre de gélule(s)		Dose du soir Nombre de gélule(s)	
		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	

* Pour les patients dont la surface corporelle se situe entre 0,30 m² et 0,38 m², le contenu d'une gélule de 75 mg doit être mélangé avec 10 ml de jus d'orange. La moitié du mélange (5 ml) équivaut à une dose de 37,5 mg de lonafarnib. Cette dose sera préparée et consommée deux fois par jour (voir rubrique 6.6).

Dose d'entretien

Après 4 mois de traitement avec une dose initiale de 115 mg/m² deux fois par jour, la dose doit être augmentée à la dose d'entretien de 150 mg/m² deux fois par jour (matin et soir). Les doses quotidiennes totales doivent toutes être arrondies au palier de 25 mg le plus proche et divisées en deux doses égales ou presque égales (voir Tableau 2).

Tableau 2: Dose d'entretien et schéma d'administration recommandés pour une posologie basée sur 150 mg/m² de surface corporelle

Surface corporelle (m ²)	Dose quotidienne totale arrondie au palier de 25 mg le plus proche	Dose du matin Nombre de gélule(s)		Dose du soir Nombre de gélule(s)	
		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

Dose oubliée

Si une dose est oubliée, les patients doivent la prendre dès que possible jusqu'à 8 heures avant la prochaine dose prévue, avec de la nourriture. S'il reste moins de 8 heures avant la prochaine dose

prévue, les patients ne doivent pas prendre la dose oubliée et doivent reprendre la prise du médicament à l'heure de la prochaine dose prévue.

Patients prenant la dose initiale de 115 mg/m² avec une surface corporelle allant de 0,30 m² à 0,38 m²
Les patients devront recevoir une dose quotidienne de 75 mg (37,5 mg deux fois par jour). Mélanger le contenu d'une gélule de 75 mg de lonafarnib avec 10 ml de jus d'orange. Seule la moitié des 10 ml sera absorbée (voir rubrique 6.6).

Ajustement posologique pour les patients présentant des vomissements persistants et/ou de la diarrhée entraînant une déshydratation ou une perte de poids

Pour les patients qui sont passés à la dose de 150 mg/m² deux fois par jour et qui présentent des épisodes répétés de vomissements et/ou de diarrhée entraînant une déshydratation ou une perte de poids (voir rubrique 4.4), la dose peut être réduite à la dose initiale de 115 mg/m² deux fois par jour. Les doses quotidiennes doivent toutes être arrondies au palier de 25 mg le plus proche et divisées en deux doses égales ou presque égales (voir Tableau 1).

Prévention ou traitement des vomissements et/ou de la diarrhée entraînant une déshydratation ou une perte de poids

La prévention ou le traitement des vomissements et/ou de la diarrhée par un médicament antiémétique et/ou antidiarrhéique peut être envisagé (voir rubrique 4.4).

Ajustement posologique pour les patients prenant déjà un inhibiteur modéré du CYP3A (voir rubrique 4.5)

Lorsque l'on ajoute du lonafarnib à un schéma thérapeutique existant comprenant un inhibiteur modéré du CYP3A (voir rubrique 4.5), il pourrait être raisonnable de débiter le lonafarnib à une dose plus faible. Si l'inhibiteur modéré du CYP3A pris concomitamment devait être arrêté, le lonafarnib pourrait être augmenté (sur base de la surface corporelle).

Ajustement posologique chez les patients avec un CYP3A4 non fonctionnel connu lié au polymorphisme

Réduire de 50 % la dose quotidienne de lonafarnib du patient et diviser la dose quotidienne réduite en deux doses égales. Arrondir chaque dose au palier de 25 mg le plus proche. La posologie sera soit de 25 mg deux fois par jour, soit de 50 mg deux fois par jour, soit de 75 mg deux fois par jour. Les patients pour lesquels la dose quotidienne réduite est de 50 mg (25 mg deux fois par jour) doivent mélanger le contenu d'une gélule de 50 mg de lonafarnib avec 10 ml de jus d'orange pour obtenir la dose correcte. Seule la moitié (5 ml) des 10 ml de mélange sera absorbée (voir rubrique 6.6). La surveillance de l'intervalle QTc est recommandée.

Ajustement posologique pour les patients nécessitant l'administration parentérale de midazolam pour une intervention chirurgicale

L'utilisation concomitante de midazolam est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5). Les patients nécessitant l'administration parentérale de midazolam pour une intervention chirurgicale doivent interrompre le lonafarnib pendant les 14 jours précédant et les 2 jours suivant l'administration du midazolam.

Interactions spécifiques avec les aliments et les boissons

Le lonafarnib ne doit pas être pris avec des aliments ou des jus contenant du pamplemousse, des canneberges, des grenades ou des oranges de Séville (*par exemple*, marmelade d'oranges), également connues sous le nom d'oranges amères (voir rubrique 4.5). Prendre le lonafarnib avec des aliments ou des boissons contenant ces fruits ou leur jus peut augmenter les effets indésirables liés au lonafarnib.

Populations particulières

Patients présentant une insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh A ou B, respectivement). Le lonafarnib est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Le lonafarnib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Comme le lonafarnib et le métabolite HM21 ne sont excrétés que de façon limitée via les urines, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La posologie est la même chez les adultes et les enfants de 12 mois et plus.

La sécurité et l'efficacité du lonafarnib chez les enfants de moins de 12 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Le lonafarnib est destiné à être utilisé par voie orale. Les gélules doivent être avalées entières. Les gélules ne doivent pas être mâchées. Les gélules doivent être prises avec de la nourriture.

Pour les patients incapables d'avaler une gélule entière, des instructions sur le mélange du contenu de la gélule avec du jus d'orange sont fournies à la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à tout autre médicament de la classe des farnésyltransférases, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubrique 4.5).

Utilisation concomitante de médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4, tels que le midazolam, l'atorvastatine, la lovastatine et la simvastatine (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubrique 5.2).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Âge au début du traitement

Le traitement par lonafarnib doit être instauré dès l'établissement du diagnostic. Les données cliniques indiquent que le bénéfice attendu du traitement par lonafarnib en termes de survie chez les patients atteints du syndrome de Hutchinson-Gilford (HGPS, progéria) qui ont commencé le traitement à l'âge de 10 ans ou plus est inférieur à celui observé chez les patients ayant commencé à un âge plus jeune (voir rubrique 5.1).

L'instauration du traitement par lonafarnib chez les patients plus âgés doit être mise en balance avec les effets indésirables (c'est-à-dire les vomissements, les nausées et la diarrhée) au cours des premiers mois de traitement.

Effets indésirables gastro-intestinaux et déshydratation

Des anomalies électrolytiques (hypermagnésémie, hypokaliémie, hyponatrémie) ont été rapportées (voir rubrique 4.8). La sévérité des effets indésirables gastro-intestinaux, en particulier pendant les 4 premiers mois de traitement, doit être étroitement surveillée. Lorsque des effets indésirables gastro-intestinaux se produisent, le poids du patient, sa consommation calorique et le volume de l'apport liquidien doivent être régulièrement surveillés. Dans certains cas, la diarrhée persistante peut entraîner une hypovolémie, laquelle doit être traitée par perfusion ou par voie orale.

Les patients atteints de diarrhée et traités par l'opéramide en tant qu'antidiarrhéique doivent être surveillés afin de détecter les effets indésirables associés à une exposition accrue au l'opéramide (voir rubrique 4.5).

Patients nécessitant l'administration parentérale de midazolam pour une intervention chirurgicale

L'administration concomitante de lonafarnib et de midazolam est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5) en raison du risque accru de sédation extrême et de dépression respiratoire. Chez les patients nécessitant du midazolam comme composant de l'anesthésie pour une intervention chirurgicale, le traitement par lonafarnib doit être interrompu pendant les 14 jours précédant et les 2 jours suivant l'administration parentérale de midazolam.

Fonction hépatique anormale

Des augmentations des enzymes hépatiques, telles que l'aspartate aminotransférase ou l'alanine aminotransférase, ont été rapportées (voir rubrique 4.8). Les signes et symptômes d'une réduction de la fonction hépatique doivent être évalués de manière régulière. La fonction hépatique doit être évaluée chaque année, ou à l'apparition de tout nouveau signe ou symptôme de dysfonctionnement hépatique ou à leur aggravation.

Néphrotoxicité

Le lonafarnib a entraîné une néphrotoxicité chez le rat, accompagnée de modifications de la chimie clinique et de l'analyse des urines, à des expositions plasmatiques approximativement égales à la dose humaine (voir rubrique 5.3). Les signes et symptômes d'une réduction de la fonction rénale doivent être évalués de manière régulière. La fonction rénale doit être évaluée chaque année, ou à l'apparition de tout nouveau signe ou symptôme de dysfonctionnement rénal ou à leur aggravation.

Toxicité rétinienne

Le lonafarnib a provoqué une baisse de la vision à faible luminosité, dépendante des bâtonnets, chez le singe à des expositions plasmatiques similaires à la dose humaine (voir rubrique 5.3). Un examen ophtalmologique doit être réalisé chaque année et à l'apparition de tout nouveau trouble visuel pendant le traitement.

Utilisation concomitante d'inducteurs modérés et puissants du CYP3A

L'utilisation concomitante d'inducteurs modérés et puissants du CYP3A pouvant réduire l'efficacité du lonafarnib, elle doit donc être évitée (voir rubrique 4.5).

Utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A

L'utilisation concomitante de lonafarnib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Utilisation concomitante d'inducteurs faibles du CYP3A

L'utilisation concomitante d'inducteurs faibles du CYP3A pouvant réduire l'efficacité du lonafarnib, elle doit donc être évitée. Si leur utilisation est inévitable, aucun ajustement posologique du lonafarnib n'est nécessaire (voir rubrique 4.5).

Patients présentant une dysfonction du CYP3A4 connue, liée au polymorphisme

Chez les patients présentant une dysfonction du CYP3A4 connue, liée au polymorphisme, la dose initiale de lonafarnib doit être réduite de 50 % par rapport à celle indiquée. La surveillance de l'intervalle QTc est nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Autres syndromes progéroïdes

Le lonafarnib ne devrait pas être efficace pour le traitement des syndromes progéroïdes causés par des mutations d'autres gènes que *LMNA* ou *ZMPSTE24* et des laminopathies non associées à l'accumulation de protéines de type progérine. Le lonafarnib ne devrait pas être efficace dans le traitement des syndromes progéroïdes suivants: syndrome de Werner, syndrome de Bloom, syndrome de Rothmund-Thomson, syndrome de Cockayne, xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophie et ataxie-télangiectasie.

Excipients à effet notoire

Zokinvy contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans sodium».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le lonafarnib est métabolisé par les CYP3A4 et 3A5 et il est également connu pour être un inhibiteur modéré du CYP3A4. Il inhibe dès lors son propre métabolisme. On observe une augmentation d'environ 4 fois plus importante de la C_{max} après des doses multiples de lonafarnib (75 mg deux fois par jour pendant 6 jours) qu'après une dose unique de lonafarnib (75 mg). Selon les valeurs de la C_{max} et de l'AUC, l'accumulation de la substance active à l'état d'équilibre était évidente. La même observation a été faite pour le métabolite principal du lonafarnib, mais dans une moindre mesure.

Lonafarnib comme victime d'une interaction médicamenteuse

Associations à un inhibiteur puissant du CYP3A

Lorsque le lonafarnib a été administré concomitamment avec du kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A, chez des sujets adultes sains, le kétoconazole (200 mg une fois par jour pendant 5 jours) a augmenté la C_{max} du lonafarnib (dose unique de 50 mg) de 3,7 fois et l'ASC de 5,3 fois. Cela peut entraîner un risque accru d'effets indésirables. Par conséquent, l'utilisation concomitante de lonafarnib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs modérés du CYP3A

Lorsque le fluconazole (200 mg une fois par jour pendant 4 jours), un inhibiteur modéré du CYP3A4, est ajouté à un schéma à doses multiples de lonafarnib (75 mg deux fois par jour pendant 6 jours, puis administré concomitamment à du fluconazole pendant 4 jours), les différences observées dans l'exposition au lonafarnib ne sont pas considérées comme étant cliniquement pertinentes (pas de changement dans la C_{max} et réduction de 1,2 fois de l'ASC). Aucun autre effet d'inhibition n'est observé hormis l'effet d'auto-inhibition survenant après l'administration de doses multiples de lonafarnib lorsque l'on ajoute un inhibiteur modéré du CYP3A4, comme le fluconazole. Cependant, l'ajout de lonafarnib à un schéma existant comprenant un inhibiteur modéré du CYP3A doit se faire prudemment, et l'utilisation d'une dose initiale plus faible pourrait s'avérer raisonnable (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Inhibiteurs faibles du CYP3A

Aucune étude d'interaction n'a été menée avec un inhibiteur faible du CYP3A. Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire; toutefois, si l'utilisation concomitante d'un inhibiteur faible du CYP3A induit une toxicité persistante, la dose de lonafarnib doit être réduite de 50 % et une surveillance de l'intervalle QTc est recommandée (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Inducteurs puissants du CYP3A

L'administration concomitante d'une dose orale unique de 50 mg de lonafarnib (en association avec une dose orale unique de 100 mg de ritonavir) après 600 mg de rifampicine une fois par jour pendant 8 jours a entraîné une réduction de 12,5 fois la C_{max} et de 50 fois l'ASC, comparativement à la rifampicine en monothérapie chez des sujets adultes sains. Il n'existe aucune donnée d'efficacité démontrant que le lonafarnib demeure efficace lorsqu'il est administré en concomitance avec un inducteur puissant du CYP3A. Par conséquent, il convient d'éviter l'utilisation concomitante de lonafarnib et d'inducteurs puissants du CYP3A, et de rechercher des alternatives thérapeutiques (voir rubrique 4.4).

Inducteurs modérés du CYP3A

Aucune étude d'interaction n'a été menée avec un inducteur modéré du CYP3A. Il n'existe aucune donnée d'efficacité disponible démontrant que le lonafarnib demeure efficace lorsqu'il est administré en concomitance avec un inducteur modéré du CYP3A. Par conséquent, il convient d'éviter l'utilisation concomitante de lonafarnib et d'inducteurs modérés du CYP3A, et de rechercher des alternatives thérapeutiques (voir rubrique 4.4).

Inducteurs faibles du CYP3A

Aucune étude d'interaction n'a été menée avec un inducteur faible du CYP3A. Il n'existe aucune donnée d'efficacité disponible démontrant que le lonafarnib demeure efficace lorsqu'il est administré en concomitance avec un inducteur faible du CYP3A. Par conséquent, il convient d'éviter l'utilisation concomitante de lonafarnib et d'inducteurs faibles du CYP3A, et de rechercher des alternatives thérapeutiques (voir rubriques 4.2 et 4.4). Si l'administration concomitante d'un inducteur faible du CYP3A est inévitable, maintenir la dose actuelle de lonafarnib. Si le patient n'est pas déjà passé à la dose d'entretien de 150 mg/m² deux fois par jour, l'augmentation programmée de la dose doit être maintenue.

Aliments et jus affectant le métabolisme du lonafarnib

Le pamplemousse, les canneberges, les grenades et les oranges de Séville (par exemple, marmelade d'orange), également connues sous le nom d'oranges amères, inhibent le système CYP3A. L'ingestion d'aliments ou de jus contenant ces fruits doivent être évités pendant la prise de lonafarnib (voir rubrique 4.2).

Lonafarnib comme auteur d'une interaction médicamenteuse

Substrats du CYP3A4

Le lonafarnib est un inhibiteur du CYP3A4. Lorsque le lonafarnib a été administré concomitamment au midazolam, un substrat du CYP3A4, 1, chez des adultes sains, le lonafarnib à doses multiples (100 mg deux fois par jour pendant 5 jours consécutifs) a augmenté la C_{max} du midazolam (dose orale unique de 3 mg) de 2,8 fois et l'ASC de 7,4 fois. Cette interaction majeure ainsi le risque de sédation extrême et de dépression respiratoire. Par conséquent, l'utilisation concomitante de lonafarnib et de midazolam est contre-indiquée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Aucune étude d'interaction n'a été menée avec des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, atorvastatine, lovastatine et simvastatine, ont leur métabolisme qui dépend du CYP3A. *In vivo*, le lonafarnib est un puissant inhibiteur irréversible du CYP3A et, lorsqu'il est administré concomitamment avec l'atorvastatine, la lovastatine ou la simvastatine, il est attendu que le lonafarnib augmente les concentrations plasmatiques de ces statines. Cela entraîne un risque accru de myopathie, notamment de rhabdomyolyse. Par conséquent, l'utilisation concomitante de lonafarnib et d'atorvastatine, de lovastatine et de simvastatine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Lopéramide

Lorsque le lonafarnib a été administré concomitamment avec du lopéramide chez des sujets adultes sains, le lonafarnib à doses multiples (100 mg deux fois par jour pendant 5 jours consécutifs) a augmenté la C_{\max} du lopéramide (dose orale unique de 2 mg) de 3,1 fois et l'ASC de 4 fois. La dose de lopéramide ne doit pas dépasser 1 mg par jour (voir rubrique 4.4). Dans le cas où plus de 1 mg de lopéramide par jour doit être administré, la dose doit être augmentée lentement avec la prudence nécessaire pour traiter la diarrhée.

Substrats du CYP2C19

Lorsque le lonafarnib a été administré en concomitance avec de l'oméprazole (substrats du CYP2C19) chez des sujets adultes sains, le lonafarnib à doses multiples (75 mg deux fois par jour pendant 5 jours consécutifs) a augmenté la C_{\max} de l'oméprazole (dose orale unique de 40 mg) de 28 % et l'ASC de 60 %. Les patients prenant des médicaments qui sont des substrats du CYP2C19 doivent être surveillés pendant cette période pour détecter d'éventuels effets indésirables, des ajustements posologiques pouvant être mis en place si nécessaire.

MATE1 et MATE2-K

Sur la base des données *in vitro*, le lonafarnib est un inhibiteur de MATE1/MATE2-K à des concentrations systémiques maximales cliniquement pertinentes et pourrait potentiellement induire une interaction cliniquement pertinente. Actuellement, le seul substrat cliniquement pertinent identifié de MATE1/MATE2-K est la metformine. L'utilisation concomitante de la metformine et du lonafarnib doit être évitée. Si la metformine est nécessaire, les cliniciens doivent surveiller attentivement le patient afin de détecter toute interaction avec le lonafarnib.

Substrats de la glycoprotéine P

Lorsque le lonafarnib a été administré en concomitance avec de la fexofénadine (substrat de la glycoprotéine P) chez des sujets adultes sains, le lonafarnib à doses multiples (100 mg deux fois par jour pendant 5 jours consécutifs) a augmenté la C_{\max} de la fexofénadine (dose orale unique de 180 mg) de 21 % et l'ASC de 24 %. Si le lonafarnib est administré en concomitance avec des substrats de la glycoprotéine P (par exemple, digoxine, dabigatran), des changements minimes de la concentration peuvent entraîner des toxicités graves ou susceptibles de menacer le pronostic vital. Il convient donc de surveiller les effets indésirables et de réduire la dose du substrat de la glycoprotéine P conformément à la notice du produit.

Substrats de l'OCT1

Des études *in vitro* indiquent que le lonafarnib est un inhibiteur de l'OCT1 à des concentrations systémiques cliniquement pertinentes. Cependant, la pertinence clinique n'est pas connue.

Contraceptifs oraux

Aucune étude n'a évalué l'interaction entre le lonafarnib et un contraceptif oral pris en concomitance. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Zokinvy et pendant au moins 1 semaine après la fin du traitement (voir rubrique 4.6).

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Zokinvy et pendant au moins 1 semaine après la fin du traitement. Les hommes ayant des partenaires

féminines en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Zokinvy et pendant au moins 3 mois après la fin du traitement.

Les effets de Zokinvy sur les stéroïdes contraceptifs n'ont pas été étudiés. Une méthode de contraception de type barrière doit être ajoutée si des stéroïdes systémiques sont utilisés pour la contraception.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de lonafarnib chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le lonafarnib n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si le lonafarnib est excrété dans le lait maternel. Des études chez l'animal ont montré que le lonafarnib est excrété dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par lonafarnib en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets du lonafarnib sur la fertilité chez l'homme. Dans les études chez l'animal, le lonafarnib a entraîné des changements au niveau des appareils reproducteurs mâle et femelle et des résorptions (voir rubrique 5.3). L'effet potentiel du lonafarnib sur la fertilité chez les humains n'est pas connu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le lonafarnib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. De la fatigue peut survenir à la suite de la prise de lonafarnib (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont: vomissements (86 %), diarrhée (78 %), l'aspartate aminotransférase augmentée (64 %), alanine aminotransférase augmentée (50 %), appétit diminué (41 %), nausées (38 %), douleurs abdominales (35 %), fatigue (29 %), poids diminué (27 %), constipation (18 %) et infection des voies aériennes supérieures (11 %). La plupart des effets indésirables sont survenus au cours des 4 premières semaines de traitement et en général, ont progressivement diminué avec la poursuite du traitement.

Les effets indésirables les plus graves sont: alanine aminotransférase augmentée (3,6 %), aspartate aminotransférase augmentée (3,6 %), l'ischémie cérébrale (3,2 %), la fièvre (1,6 %) et la déshydratation (1,6 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables survenus au cours des essais cliniques sont présentés dans le Tableau 3 par classe de systèmes d'organes et par terme préférentiel. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des

données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence au sein de chaque classe de systèmes d'organes.

Tableau 3: Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations	Infections des voies aériennes supérieures	Infection Rhinite Gastro-entérite Grippe Pustule buccale Abscessus périrectal Pneumonie Sinusite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Hémoglobine diminuée	Globules blancs diminués
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Appétit diminué Poids diminué	Déshydratation Hypermagnésémie Hypokaliémie Hypoalbuminémie Hyponatrémie
Affections psychiatriques		Humeur dépressive
Affections du système nerveux		Ischémie cérébrale Céphalées Sensations vertigineuses Paresthésie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux Épistaxis Douleur laryngée/oropharyngée Congestion nasale
Affections gastro-intestinales	Vomissements Diarrhée Nausées Douleurs abdominales ^a Constipation	Flatulences Colite Dyspepsie Gastrite Hémorragie gastro-intestinale basse
Affections hépatobiliaires	Aspartate aminotransférase augmentée Alanine aminotransférase augmentée Bicarbonate sanguin diminué	Créatinine sanguine diminuée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash Prurit Sécheresse cutanée Hyperpigmentation cutanée
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		Douleur musculosquelettique Dorsalgie Extrémités douloureuses
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Fièvre Douleurs thoraciques Frissons
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Fracture dentaire

^a Les douleurs abdominales comprennent les douleurs abdominales et les douleurs abdominales hautes.

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables gastro-intestinaux

Les effets indésirables gastro-intestinaux (vomissements [85,7 %], diarrhée [77,8 %], nausées [38,1 %]) étaient les effets indésirables les plus fréquemment rapportés. Parmi les patients ayant présenté des vomissements liés au traitement, 29 (53,7 %) ont présenté des vomissements de grade 1 (définis par l'absence d'intervention nécessaire) et 25 (46,3 %) ont présenté des vomissements de grade 2 (définis par une hydratation intraveineuse ambulatoire; intervention médicale requise). Parmi les patients ayant présenté des nausées liées au traitement, 23 (95,8 %) ont eu des nausées de grade 1 (définies comme une perte d'appétit sans modification des habitudes alimentaires) et 1 (4,2 %) patient a présenté des nausées de grade 2 (définies comme une diminution de la prise de nourriture par voie orale sans perte de poids significative, déshydratation, ni malnutrition). Durant les 4 premiers mois de traitement dans l'étude ProLon1, 19 (67,9 %) patients ont présenté des vomissements et 10 (35,7 %) patients ont eu des nausées. À la fin du traitement, 4 (14,3 %) patients ont nécessité des antiémétiques ou antinauséux (voir rubrique 4.4). 4 patients au total ont arrêté le traitement, principalement en raison de nausées ou de vomissements.

Chez la plupart des patients présentant une diarrhée liée au traitement (environ 94 %), celle-ci était légère ou modérée; 38 (77,6 %) patients ont rapporté un grade 1 (défini comme une augmentation de moins de 4 selles par jour par rapport à l'état de base) et 8 (16,3 %) patients ont rapporté une diarrhée liée au traitement de grade 2 (définie comme une augmentation de 4 à 6 selles par jour par rapport à l'état de base; limitation des activités de la vie quotidienne). Trois (6,1 %) patients ont rapporté une diarrhée de grade 3 (définie comme une augmentation de 7 selles ou plus par jour par rapport à l'état de base; hospitalisation indiquée; augmentation sévère de l'élimination par la stomie par rapport à l'état de base; limitation des activités de soins personnels de la vie quotidienne). Durant les 4 premiers mois de traitement dans l'étude ProLon1, 23 (82,1%) patients ont présenté une diarrhée; à la fin du traitement, 3 (10,7%) patients souffraient de diarrhée. Douze (42,9 %) patients ont été traités par du loperamide.

Anomalies des électrolytes

Des anomalies des électrolytes (hypermagnésémie, hypokaliémie, hyponatrémie) ont été observées chez 4 (6,3 %) patients. Chez les 2 (100 %) patients qui ont présenté une hypermagnésémie, celle-ci était de grade 1 (définie comme > limite supérieure de la normale [LSN] jusqu'à 3,0 mg/dl; > LSN jusqu'à 1,23 mmol/l). Sur les 2 patients qui ont présenté une hypokaliémie, 1 (50 %) patient a présenté une hypokaliémie de grade 1 (définie comme < limite inférieure de la normale [LIN] jusqu'à 3,0 mmol/l) et 1 (50 %) patient a présenté une hypokaliémie de grade 3 (définie comme < 3,0 jusqu'à 2,5 mmol/l; hospitalisation indiquée). Chez le seul (100 %) patient qui a présenté une hyponatrémie, celle-ci était de grade 1 (définie comme < LIN jusqu'à 130 mmol/l). Une déshydratation a été observée chez 3 (4,8 %) patients. Parmi les 3 patients qui ont présenté une déshydratation, 1 (33,3 %) patient a présenté une déshydratation de grade 1 (définie comme l'indication d'une augmentation des liquides par voie orale; sécheresse des muqueuses; persistance du pli cutané) et 2 (66,7 %) patients ont présenté une déshydratation de grade 2 (définie comme l'indication d'un apport intraveineux de liquide).

Augmentation des aminotransférases

L'augmentation de l'alanine aminotransférase a été enregistrée chez 14 (50,0 %) patients de l'étude ProLon1. Parmi les patients ayant présenté une augmentation de l'alanine aminotransférase, 11 (78,6 %) ont présenté une augmentation de grade 1 (définie comme étant supérieure à la LSN jusqu'à 3,0 fois la LSN si la valeur de base était normale; 1,5 à 3,0 fois la valeur de base si celle-ci était anormale), 1 (7,1 %) patient a présenté une augmentation de grade 2 (définie comme > 3,0 à 5,0 fois la LSN si la valeur de base était normale; > 3,0 à 5,0 fois la valeur de base si celle-ci était anormale), et 2 (14,3 %) patients ont présenté une augmentation de grade 3 (définie comme > 5,0 à 20,0 fois la LSN si la valeur de base était normale; > 5,0 à 20,0 fois la valeur de base si celle-ci était anormale).

L'augmentation de l'aspartate aminotransférase a été enregistrée chez 18 (64,3 %) patients de l'étude ProLon1. Parmi ces patients, 17 (94,4 %) ont présenté une augmentation de grade 1 (définie comme étant supérieure à la LSN jusqu'à 3,0 fois la LSN si la valeur de base était normale; 1,5 à 3,0 fois la

valeur de base si celle-ci était anormale), et 1 (5,6 %) patient a présenté une augmentation de grade 3 (définie comme > 5,0 à 20,0 fois la LSN si la valeur de base était normale; > 5,0 à 20,0 fois la valeur de base si celle-ci était anormale).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage aigu, des soins médicaux de soutien doivent être dispensés selon l'indication clinique, notamment la réhydratation pour éviter un déséquilibre électrolytique, et une surveillance étroite des signes vitaux. Il n'existe aucun antidote au lonafarnib pour inverser le surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme, Divers médicaments des voies digestives et du métabolisme, code ATC: A16AX20

Mécanisme d'action

Le lonafarnib est un agent modificateur de la maladie qui empêche la farnésylation, réduisant ainsi l'accumulation de progérine ou de protéines de type progérine défectueuses dans la membrane nucléaire interne de la cellule. Il en résulte un maintien de l'intégrité des cellules et un fonctionnement cellulaire normal. L'accumulation de progérine et de protéines de type progérine dans les cellules des parois des gros vaisseaux sanguins provoque une inflammation et une fibrose.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité cliniques du lonafarnib ont été évaluées dans deux études de phase 2 (ProLon1 et ProLon2). Il s'agissait de deux essais monocentriques, en ouvert, à bras unique, ayant évalué l'efficacité et la sécurité du lonafarnib chez des patients atteints de HGPS génétiquement confirmé ou de laminopathies progéroïdes. L'analyse a été réalisée en combinant les études dans une analyse groupée pour évaluer les différences de survie entre les patients atteints de HGPS traités par lonafarnib et ceux n'ayant pas reçu de lonafarnib. Des analyses de survie à 1, 2 et 3 ans ont été réalisées à la suite de la période de traitement par lonafarnib en monothérapie soit dans l'étude ProLon1, soit dans l'étude ProLon2, en utilisant le statut vital au 1^{er} août 2021, encore appelé «dernier suivi».

L'étude ProLon1 comprenait 28 patients (26 patients atteints de HGPS classique, 1 patient présentant un HGPS non classique et 1 patient atteint d'une laminopathie progéroïde avec une mutation *LMNA* hétérozygote avec accumulation de protéines de type progérine). Les patients ont reçu du lonafarnib pendant 24 à 30 mois. La dose initiale de lonafarnib était de 115 mg/m² deux fois par jour. Après 4 mois de traitement, une augmentation de la dose à 150 mg/m² deux fois par jour a été réalisée chez les patients qui toléraient le traitement. Parmi les 28 patients traités, 27 patients atteints de HGPS (16 femmes, 11 hommes) ont été inclus dans l'évaluation de la survie. L'âge médian au début du traitement pour les 27 patients était de 7,5 ans (intervalle: 3 à 16 ans). Au début de l'étude, tous les patients avaient moins de 18 ans.

Trente-cinq patients ont été inclus dans l'étude ProLon2 (34 patients atteints de HGPS classique et 1 patient atteint de HGPS non classique). Les patients ont reçu du lonafarnib pendant 12 à 36 mois. Les patients ont été traités par lonafarnib à la dose de 150 mg/m² deux fois par jour. Parmi les

35 patients traités, tous ont été inclus dans l'évaluation de la survie. L'âge médian au début du traitement était de 6,0 ans (intervalle: 2 à 17 ans). Au début de l'étude, tous les patients avaient moins de 18 ans.

Sur les 63 patients des études ProLon1 et ProLon2, 15 (24 %) ont nécessité une forme d'ajustement posologique. Un (2 %) patient a arrêté son traitement, 11 (17 %) patients ont interrompu temporairement leur traitement et 3 (5 %) patients ont vu leur dose réduite. Chez 10 patients (10/63, 16 %), les mesures prises étaient associées à des troubles gastro-intestinaux, un effet indésirable connu et fréquent du lonafarnib.

L'analyse rétrospective de la survie à 3 ans repose sur les données de mortalité issues de 62 patients atteints de HGPS (27 patients n'ayant jamais reçu de lonafarnib inclus dans l'étude ProLon1 et 35 patients n'ayant jamais reçu de lonafarnib inclus dans l'étude ProLon2) traités par lonafarnib en monothérapie et sur les données de patients appariés non traités d'une cohorte d'étude d'histoire naturelle distincte.

La survie moyenne des patients atteints de HGPS traités par lonafarnib a augmenté en moyenne de 0,44 à 0,47 année (respectivement sans et avec ajustement en fonction de l'âge au début du traitement) pendant les trois premières années de suivi. Toutefois, en raison de l'incertitude des données disponibles, cette augmentation pourrait être moindre, à savoir 2,4 mois.

Lors du dernier suivi (*c.-à-d.*, le 1^{er} août 2021), la survie moyenne des patients atteints de HGPS traités par lonafarnib a augmenté de 4,3 années en moyenne. Compte tenu des informations limitées contenues dans les ensembles de données, cette augmentation pourrait être moindre, à savoir 2,6 années. Les résultats du dernier suivi doivent être interprétés avec prudence, car les patients ont reçu des traitements supplémentaires (potentiellement bénéfiques).

Le résumé de l'analyse de survie est fourni dans le Tableau 4.

Tableau 4: Résumé de l'analyse de survie pour les patients atteints du syndrome de Hutchinson-Gilford (progéria) (patients traités par lonafarnib versus patients de la cohorte externe d'une étude d'histoire naturelle)

	Différence de SMR* en années (IC à 95 %)	Rapport de risque* (IC à 95 %)
Suivi à 3 ans	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
Dernier suivi (1 ^{er} août 2021)	4,338 (2,551; 6,126) P1+P2	0,28 (0,154; 0,521) P1+P2
Suivi à 2 ans	0,237 (0,074; 0,401) P1+P2	0,29 (0,097; 0,838) P1+P2
Suivi à 1 an	0,094 (0,034; 0,154) P1+P2	0,20 (0,054; 0,732) P1+P2

IC = intervalle de confiance; P1 = ProLon1; P2 = ProLon2; SMR = survie moyenne restreinte

Parmi les patients, 27 étaient dans l'étude ProLon1 et 35 étaient dans l'étude ProLon2.

* Les estimations sont basées sur l'appariement suivant: pour chaque patient recevant du lonafarnib, un patient non traité, de même sexe et résidant sur le même continent a été apparié de façon aléatoire. Les patients recevant du lonafarnib ont été appariés séquentiellement en commençant par celui qui était le plus âgé au début du traitement, et en terminant par celui qui était le plus jeune au début du traitement. Pour chaque patient non traité, l'âge au début du traitement a été fixé à celui du patient recevant du lonafarnib auquel il a été apparié. Si un patient non traité faisait l'objet d'un suivi plus long que celui du patient recevant du lonafarnib qui lui était apparié, ce suivi a été censuré pour correspondre à la durée du suivi dudit patient recevant du lonafarnib. L'analyse de régression de la SMR et la régression à risques proportionnels de Cox du rapport de risque avaient le sexe et le continent comme facteurs de stratification et l'âge au début du traitement comme covariable.

Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament. L'Agence européenne des médicaments

réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité absolue n'a pas été évaluée. Le lonafarnib est absorbé par voie orale. Le temps médian pour atteindre la concentration maximale (t_{max}) était de 2 à 4 heures. Après l'administration de doses multiples de lonafarnib (100 mg deux fois par jour pendant 5 jours) chez des volontaires sains, la concentration maximale moyenne était de 964 ng/ml, observée à un temps médian de 4 heures (intervalle de 2 à 5 heures).

Chez des volontaires sains, l'exposition après une dose orale unique de 75 mg de lonafarnib pris sous forme d'une gélule intacte a été comparée à l'exposition après une dose orale unique de 75 mg de lonafarnib, où le contenu de la gélule a été mélangé à du jus d'orange (pour des instructions sur le mélange du contenu de la gélule avec du jus d'orange, voir rubrique 6.6). Lorsque le contenu de la gélule a été mélangé au jus d'orange, la C_{max} de lonafarnib a été réduite de 9 % et l'ASC de 8 % par rapport à une administration sous forme de gélule intacte.

Chez des volontaires sains, après une dose orale unique de 100 mg de lonafarnib, l'alimentation a réduit l'absorption du lonafarnib et la biodisponibilité orale relative, comparativement à des conditions de jeûne, respectivement de 48 % et de 77 % sur la base de la C_{max} et de l'ASC. L'administration de doses multiples de lonafarnib avec des aliments chez des sujets adultes sains n'a pas eu d'effet significatif sur la biodisponibilité et a entraîné une variabilité intersujets plus faible (~16 %).

Chez des volontaires sains, le rapport d'accumulation est estimé à 4,46 pour l' ASC_{TAU}/ASC_{0-12} et à 3,36 pour la C_{max} .

La variabilité intra-individu est de 20,79 % pour la C_{max} et de 21,13 % pour l' ASC_{TAU} , et la variabilité inter-individu est de 36,92 % pour la C_{max} et de 50,75 % pour l' ASC_{TAU} .

Distribution

La liaison du lonafarnib aux protéines plasmatiques *in vitro* était ≥ 99 % sur la gamme de concentrations allant de 0,5 à 40,0 $\mu\text{g/ml}$. Le rapport entre les concentrations sanguines/plasmatiques se situait entre 0,992 et 1,56.

Le lonafarnib présente une pharmacocinétique dépendante du temps. Les études comparatives menées chez des volontaires adultes sains entre une dose unique de 75 mg de lonafarnib et 75 mg de lonafarnib deux fois par jour pendant 5 jours montrent que le volume de distribution apparent du lonafarnib est réduit de 60 % (242 l et 97,4 l, respectivement) après plusieurs doses de lonafarnib pendant 5 jours.

Biotransformation

Le lonafarnib est largement métabolisé par voie hépatique. Le lonafarnib représente 50 à 57 % de la radioactivité plasmatique mesurée. La récupération plasmatique totale pour les deux métabolites d'intérêt était de: HM17 (15,1 %) et HM21 (13,9 %); au total, 79 à 86 % de la radioactivité plasmatique a donc été récupérée. Les voies métaboliques principales sont l'oxydation, la déshydrogénation et des combinaisons de ces deux processus. La plupart des métabolites résultent de modifications structurelles dans la région du cycle pipéridine du lonafarnib.

HM21 est un métabolite pharmacologiquement actif. Après l'administration orale de 100 mg de lonafarnib deux fois par jour pendant 5 jours, HM21 atteint une concentration plasmatique maximale de 94,8 ng/ml après environ 4 heures (intervalle: 3 à 6), avec une ASC_{TAU} de 864 ng h/ml. Après l'administration orale de 75 mg de lonafarnib deux fois par jour pendant 5 jours, HM21 atteint une

concentration plasmatique maximale de 82,1 ng/ml après environ 3 heures (intervalle: 3 à 5), avec une ASC_{TAU} de 767 ng h/ml.

Les études du métabolisme *in vitro* indiquent que les CYP3A4 et CYP3A5 sont principalement responsables du métabolisme oxydatif du lonafarnib et que le lonafarnib est un substrat du CYP3A4 sensible *in vivo*.

Vingt et un métabolites ont été caractérisés/identifiés dans les urines et les fèces. Aucun métabolite non caractérisé ne représentait plus de 5 % de la dose.

Transporteurs

D'après les données *in vitro*, le lonafarnib est très probablement un substrat de la glycoprotéine P et non un substrat de la BCRP, de l'OCT1, de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3.

Élimination

Un essai portant sur l'absorption, le métabolisme et l'excrétion de ^{14}C , mené chez des volontaires sains après l'administration d'une dose unique de lonafarnib, a révélé que la radioactivité dérivée du médicament était principalement excrétée par les fèces. L'excrétion cumulée moyenne de la radioactivité était de 61 % dans les fèces et de moins de 1 % dans les urines jusqu'à 24 heures après la dose (la récupération totale était d'environ 62 % dans l'étude de bilan de masse).

Le lonafarnib présente une pharmacocinétique dépendante du temps. Des études comparatives chez des volontaires adultes sains entre une dose unique de 75 mg de lonafarnib et de 75 mg de lonafarnib deux fois par jour pendant 5 jours montrent que la clairance de lonafarnib était réduite de 75 % (48,2 l/h et 12,1 l/h, respectivement) et la $t_{1/2}$ augmentée de 60 % (3,5 h et 5,6 h, respectivement) après plusieurs doses de lonafarnib pendant 5 jours.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Le lonafarnib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. L'administration concomitante d'une dose orale unique de 50 mg de lonafarnib (associée à une dose orale unique de 100 mg de ritonavir) chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée a montré des expositions au lonafarnib similaires, comparativement au groupe témoin normal apparié (fonction hépatique normale). Ces résultats indiquent qu'aucun ajustement posologique n'est justifié chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 4.2). Le lonafarnib est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3) en raison du problème de sécurité prédit d'une décompensation due au risque de diarrhée (voir rubriques 4.4 et 4.8). Le lonafarnib (et très probablement le HM21) est largement métabolisé par le foie. Par conséquent, une diminution de la fonction hépatique est susceptible de conduire à une augmentation de l'exposition au lonafarnib (l'effet sur le HM21 n'est pas connu) (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Le lonafarnib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4). Le lonafarnib et le HM21 ne sont excrétés que dans une mesure limitée via les urines. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que l'insuffisance rénale affecte l'exposition au lonafarnib et au HM21.

Sexe

Chez des volontaires sains, après une dose orale unique de 100 mg de lonafarnib, les données pharmacocinétiques suggèrent que les expositions au lonafarnib (ASC_{0-inf}) sont plus élevées chez les sujets féminins (44 % plus élevées) que chez les sujets masculins. Le sexe a eu moins d'effet (26 %) sur la C_{max} que l' ASC_{0-inf} .

Âge

Chez des volontaires sains, après une dose orale unique de 100 mg de lonafarnib, les données pharmacocinétiques montrent que les expositions au lonafarnib (ASC_{0-inf}) sont plus élevées chez les sujets plus âgés (59 % plus élevées chez les personnes âgées de 65 ans ou plus) que chez les sujets plus jeunes âgés de 18 à 45 ans. L'âge a eu moins d'effet (27 %) sur la C_{max} que l' ASC_{0-inf} .

5.3 Données de sécurité préclinique

Le lonafarnib n'a eu aucun effet sur l'intervalle QT ou QTc chez le cobaye, et aucune variation de l'électrocardiogramme (ECG) n'a été observée chez le singe. Le lonafarnib a produit des effets modestes et isolés sur l'intervalle QT de l'ECG chez le rat à des expositions estimées similaires à celles observées chez l'homme.

Aucune dose sans effet nocif observable (NOAEL) n'a pu être établie dans des études pouvant durer jusqu'à 1 an chez le singe. Une toxicité systémique a été observée dans des études de toxicité de 3 mois et de 1 an menées chez le rat et le singe après l'administration orale répétée de lonafarnib à des doses ≥ 30 et ≥ 10 mg/kg/jour, respectivement, correspondant à des expositions inférieures à celles observées chez les patients. Les effets toxiques comprenaient la suppression de la moelle osseuse, une toxicité testiculaire et une toxicité lymphoïde chez le rat et le singe; des modifications des reins chez le rat (vacuolisation, minéralisation et nécrose de la médullaire rénale); et une diarrhée et des changements électrorétinographiques chez le singe. Dans une étude de toxicité de 3 mois chez le singe, une morbidité aiguë due à une hémorragie multi-organique a été observée chez un petit nombre de singes ayant reçu 60 mg/kg/jour, correspondant à des niveaux d'exposition similaires à ceux observés chez l'homme (à 150 mg/m² deux fois par jour). Dans les études sur la toxicité menées chez le singe, des anomalies oculaires de nécrose de cellules isolées de photorécepteurs de la rétine ont été observées à une dose ≥ 40 mg/kg/jour. Dans une étude de suivi de 3 mois, des changements au niveau de l'électrorétinographie ont été observés à une dose ≥ 15 mg/kg/jour, notamment des modifications substantielles des amplitudes scotopiques à 60 mg/kg/jour indiquant une perturbation des bâtonnets et une altération de la vision nocturne. La NOAEL pour la toxicité oculaire du lonafarnib a été estimée à 20 mg/kg/jour, ce qui correspond à des niveaux d'exposition similaires à ceux observés chez l'homme (à 150 mg/m² deux fois par jour).

Le lonafarnib a augmenté la perte pré et post-implantation et a diminué le nombre de fœtus vivants chez des rats femelles à des doses ≥ 30 mg/kg/jour. Une diminution du poids corporel maternel ainsi que des poids corporels fœtaux plus faibles ont également été observés à ce niveau de dose. La NOAEL pour la toxicité maternelle et les portées F1 a été estimée à 10 mg/kg/jour, avec un niveau d'exposition estimé inférieur à celui observé chez les humains à 150 mg/m² deux fois par jour.

Une toxicité pour les organes reproducteurs a été observée chez les rats et singes mâles, notamment des poids testiculaires et épидидymaires plus faibles, une aspermie, une altération de la spermatogenèse et des débris spermatogoniaux chez les rats mâles à ≥ 90 mg/kg/jour, et des poids testiculaires plus faibles chez les singes mâles à la dose minimale testée de 10 mg/kg/jour. La NOAEL ou la dose testée la plus faible concernant ces effets correspond à des niveaux d'exposition inférieurs à ceux observés chez les humains à 150 mg/m² deux fois par jour.

Le lonafarnib a démontré un potentiel tératogène à des expositions cliniquement pertinentes chez le lapin en l'absence de toxicité maternelle, avec une incidence accrue des malformations et des variations dans le développement du squelette fœtal observée à la dose minimale testée de 10 mg/kg/jour, correspond à un niveau d'exposition inférieur à celui observé chez les humains à 150 mg/m² deux fois par jour. Une toxicité maternelle a été observée à ≥ 40 mg/kg/jour, et les deux toxicités maternelle et embryofœtale, comprenant avortement, décoloration de l'urine, perte de poids, augmentation de la perte post-implantation et baisse du poids fœtal, ont été observées à 120 mg/kg/jour, correspondant à des expositions supérieures à celles observées chez les humains (~2 et 25 fois l'exposition humaine à 150 mg/m² deux fois par jour, respectivement). Chez le rat, le lonafarnib n'a eu aucun effet indésirable sur les générations F1 et F2 dans une étude de développement pré et post-natal. Le lonafarnib est excrété dans le lait après administration orale chez des rates allaitantes, avec un rapport moyen des concentrations lait/plasma de 1,5 à 12 heures.

Dans l'ensemble, le lonafarnib ne représente pas une préoccupation génotoxique d'après les résultats de tests *in vitro*, comprenant un test de mutation réverse sur des bactéries et un test d'aberration chromosomique sur des lymphocytes de sang périphérique humains. Dans l'étude *in vivo* du micronoyau sur les cellules de moelle osseuse chez la souris, le lonafarnib ne s'est pas révélé génotoxique à des doses allant jusqu'à 50 et 60 mg/kg/jour (injection intrapéritonéale) chez les mâles et les femelles, respectivement. Toutefois, ces niveaux de dose sont inférieurs à la dose cliniquement pertinente.

Le potentiel carcinogène du lonafarnib n'a pas été étudié.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Povidone
Poloxamère
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Gélatine (E171)
Dioxyde de titane
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172) (gélules de 75 mg seulement)
Lécithine de tournesol (E322)

Encre noire

Gomme laque
Oxyde de fer noir (E172)
Propylène glycol
Solution d'ammoniacale
Hydroxyde de potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en PEHD contenant un déshydratant dans une cartouche et les gélules, avec fermeture par induction et bouchon en polypropylène. Chaque flacon contient 30 gélules.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Patients incapables d'avaler une gélule entière

Si la gélule ne peut pas être avalée entière, elle peut être ouverte, et son contenu peut être mélangé avec du jus d'orange.

Étape 1: en utilisant un gobelet à médicament propre, mesurer 5 ml ou 10 ml de jus d'orange. Vous pouvez choisir de prendre 5 ml ou 10 ml de jus d'orange.

Étape 2: verser le jus d'orange mesuré à l'**Étape 1** dans un gobelet propre.

Étape 3: tenir une gélule au-dessus du gobelet contenant le jus d'orange. Tenir la gélule entre le pouce et l'index sur les deux côtés. Dévisser légèrement et séparer la gélule.

Étape 4: vider le contenu de la gélule directement dans le gobelet contenant le jus d'orange.

Étape 5: à l'aide d'une cuillère propre, mélanger le contenu de la gélule et le jus d'orange. Si 1 seule gélule doit être prise, passer à l'**Étape 7**. Si 2 gélules doivent être prises, passez à l'**Étape 6**.

Étape 6: si 2 gélules doivent être prises, répéter les Étapes 1 à 5 pour la deuxième gélule. Après avoir terminé, passer aux **Étapes 7, 8 et 9**.

Étape 7: prendre la totalité du mélange avec de la nourriture dans les 10 minutes environ suivant la préparation. Chaque dose doit être mélangée et absorbée dans les 10 minutes. Le mélange ne doit être préparé qu'au moment où il doit être absorbé.

Étape 8: rincer le gobelet de médicament utilisé pour mesurer le jus d'orange, et le remplir avec 5 ml d'eau pour chaque gélule mélangée avec du jus d'orange.

Étape 9: verser l'eau mesurée à l'**Étape 8** dans le gobelet utilisé pour mélanger le Zokinvy et le jus d'orange. Faire doucement tourner l'eau dans le gobelet. Boire l'eau.

Patients nécessitant une dose quotidienne réduite de Zokinvy

Étape 1: prendre un gobelet à médicament propre, et le remplir avec 10 ml de jus d'orange.

Étape 2: verser le jus d'orange mesuré à l'**Étape 1** dans un gobelet propre pour le mélange.

Étape 3: selon les instructions de votre médecin, maintenir une gélule soit de 75 mg, soit de 50 mg de Zokinvy au-dessus du gobelet contenant le jus d'orange. Tenir la gélule entre le pouce et l'index sur les deux côtés. Dévisser légèrement et séparer la gélule.

Étape 4: vider le contenu de la gélule directement dans le gobelet contenant le jus d'orange.

Étape 5: à l'aide d'une cuillère propre, mélanger le contenu de la gélule et le jus d'orange.

Étape 6: verser 5 ml du mélange de jus d'orange et de Zokinvy du gobelet de mélange dans un gobelet à médicament propre.

Étape 7: prendre les 5 ml de mélange avec de la nourriture et dans les 10 minutes environ suivant la préparation. Chaque dose doit être mélangée et consommée dans les 10 minutes. Le mélange ne doit être préparé qu'au moment où il doit être absorbé .

Étape 8: mettre 5 ml d'eau dans le gobelet à médicament utilisé pour préparer le mélange.

Étape 9: faire doucement tourner l'eau dans le gobelet à médicament. Boire l'eau.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 18 juillet 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunner Straße 63/18-19
A-1230 Vienne
Autriche

Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 3142
6604 LV, Wijchen
Pays-Bas

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et toutes ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES

Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes:

Description	Date
Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS): afin de mieux caractériser la sécurité, l'efficacité et la qualité de vie liée à la santé de Zokinvy chez les patients atteints du syndrome de Hutchinson-Gilford (progéria) et de laminopathies progéroïdes, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra les résultats d'une étude de cohorte observationnelle prospective fondée sur un registre.	Les rapports d'étude annuels seront soumis en même temps que la réévaluation annuelle

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (ZOKINVY 50 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zokinvy 50 mg, gélule
lonafarnib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 50 mg de lonafarnib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas avaler le déshydratant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1660/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Zokinvy 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON (ZOKINVY 50 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zokinvy 50 mg, gélule
lonafarnib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 50 mg de lonafarnib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas avaler le déshydratant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

12. 1NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1660/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (ZOKINVY 75 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zokinvy 75 mg, gélule
lonafarnib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 75 mg de lonafarnib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas avaler le déshydratant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1660/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Zokinvy 75 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON (75 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zokinvy 75 mg, gélule
lonafarnib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 75 mg de lonafarnib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas avaler le déshydratant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1660/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Zokinvy 50 mg, gélule
Zokinvy 75 mg, gélule
lonafarnib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire, qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Zokinvy et dans quels cas est-il utilisé?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zokinvy?
3. Comment prendre Zokinvy?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Zokinvy?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Zokinvy et dans quels cas est-il utilisé?

Qu'est-ce que Zokinvy?

Zokinvy contient la substance active lonafarnib.

Dans quels cas Zokinvy est-il utilisé?

Ce médicament est utilisé dans le traitement des patients âgés de 12 mois et plus atteints des maladies rares suivantes:

- syndrome de Hutchinson-Gilford (progéria)
- laminopathies progéroïdes

Ces maladies sont causées par des modifications dans les gènes nécessaires pour produire certaines protéines. Les versions normales de ces protéines contribuent au maintien de la solidité et de la stabilité des cellules. Cependant, les gènes modifiés provoquent une accumulation de formes nocives des protéines appelées progérine ou protéines de type progérine. Ces protéines nocives entraînent des lésions cellulaires qui ressemblent aux effets du vieillissement.

Comment Zokinvy agit-il?

Zokinvy agit en contribuant à réduire l'accumulation de la progérine néfaste ou des protéines de type progérine nocives.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zokinvy?

Ne prenez jamais Zokinvy

- Si vous êtes allergique au lonafarnib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- Avec des médicaments appelés inhibiteurs puissants du CYP3A (ceux-ci peuvent réduire la dégradation de Zokinvy dans l'organisme, entraînant plus d'effets indésirables, voir Autres médicaments et Zokinvy, ci-dessous).
- Avec un médicament contenant du midazolam.
- Avec des médicaments contenant de l'atorvastatine, de la lovastatine ou de la simvastatine.
- Si vous avez des problèmes hépatiques (foie) sévères.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Zokinvy.

Informez immédiatement votre médecin dans les cas suivants:

- Si vous avez plus de 10 ans. Les résultats du traitement peuvent varier en fonction de l'âge auquel vous commencez à prendre Zokinvy.
- Si vous avez des vomissements persistants ou une diarrhée persistante et une perte d'appétit ou de poids prolongée (voir rubrique 4).
- Si vous commencez à prendre un médicament antidiarrhéique contenant du lopéramide. En raison de l'interaction entre Zokinvy et le lopéramide, il sera important pour votre médecin de vous fournir les recommandations posologiques et de surveiller votre utilisation de ce médicament.
- Si vous devez subir une intervention chirurgicale. Vous ne devez pas prendre de midazolam, un médicament couramment utilisé pendant une intervention chirurgicale, avec Zokinvy. Votre médecin peut fournir des instructions concernant cette situation.
- Si vous présentez des taux élevés d'enzymes hépatiques d'après les analyses de sang. Votre médecin doit surveiller votre fonction hépatique pendant la prise de ce médicament.
- Si des symptômes de problèmes rénaux surviennent. Votre médecin doit surveiller votre fonction rénale pendant la prise de ce médicament.
- Si vous présentez de nouveaux troubles visuels. Votre médecin doit surveiller votre vision et la santé de vos yeux pendant la prise de ce médicament.
- Si vous prenez un médicament qui est un inducteur modéré ou puissant du CYP3A. Ces types de médicaments doivent être évités (voir Autres médicaments et Zokinvy, ci-dessous).
- Si vous prenez un médicament qui est un inhibiteur modéré du CYP3A. L'ajout de Zokinvy à un traitement existant avec ce type de médicaments doit se faire prudemment (voir Autres médicaments et Zokinvy, ci-dessous).
- Si vous présentez un dysfonctionnement du CYP3A4 connu, lié au polymorphisme.
- Si vous avez un syndrome progéroïde causé par une mutation d'un autre gène que *LMNA* ou *ZMPSTE24* et qui ne provoque pas une accumulation des protéines néfastes appelées progérine ou protéines de type progérine. Zokinvy ne devrait pas être efficace pour ces types de syndromes progéroïdes. Des exemples de syndromes progéroïdes pour lesquels Zokinvy ne devrait pas apporter de bénéfice comprennent le syndrome de Werner, le syndrome de Bloom, le syndrome de Rothmund-Thomson, le syndrome de Cockayne, le xeroderma pigmentosum, la trichothiodystrophie et l'ataxie-télangiectasie.

Enfants

Ne donnez pas ce médicament à des enfants de moins de 12 mois, car il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Zokinvy

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou pourriez prendre tout autre médicament.

Certains médicaments peuvent interagir avec Zokinvy lorsqu'ils sont pris ensemble. Les médicaments suivants **ne doivent pas être pris** avec Zokinvy:

- Les médicaments qui sont des inhibiteurs puissants du CYP3A (ils peuvent réduire la dégradation de Zokinvy dans l'organisme, entraînant plus d'effets indésirables; demandez à votre pharmacien ou à votre médecin si l'un de vos autres médicaments est de ce type).
- Le midazolam (utilisé pour traiter les crises d'épilepsie et pour les interventions chirurgicales - informez votre médecin que vous prenez Zokinvy si vous prévoyez de subir une intervention chirurgicale).
- L'atorvastatine, la lovastatine ou la simvastatine (utilisés pour faire diminuer le taux de cholestérol dans le sang).

Les médicaments suivants **exigent la prudence** lorsqu'ils sont pris avec Zokinvy:

- Les médicaments qui sont des inhibiteurs modérés du CYP3A (l'ajout de Zokinvy à un traitement existant avec ce type de médicaments nécessitent la prudence, demandez à votre pharmacien ou à votre médecin si vos autres médicaments appartiennent à cette catégorie). Si vous prenez déjà ce type de médicaments, votre médecin pourrait diminuer votre dose initiale de Zokinvy.
- Les médicaments qui sont des inducteurs puissants, modérés ou faibles du CYP3A (ils peuvent augmenter la dégradation de Zokinvy dans l'organisme, rendant le médicament moins efficace; demandez à votre pharmacien ou à votre médecin si l'un de vos autres médicaments est de ce type).
- Le loperamide (utilisé pour traiter la diarrhée). La dose de loperamide ne doit pas dépasser 1 mg par jour. Les enfants de moins de 2 ans ne doivent pas prendre de loperamide.
- La metformine (utilisée pour traiter le diabète de type 2).
- Les médicaments qui sont des substrats du CYP2C19 (demandez à votre pharmacien ou à votre médecin si l'un de vos autres médicaments est de ce type). Si vous devez prendre un substrat du CYP2C19, votre médecin devra peut-être en ajuster la dose et surveiller plus étroitement vos effets indésirables.
- Du millepertuis ou produits contenant du millepertuis (une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression légère).
- Les médicaments qui sont des substrats de la glycoprotéine P (demandez à votre pharmacien ou à votre médecin si l'un de vos autres médicaments est de ce type). Si vous devez prendre un substrat de la glycoprotéine P, votre médecin devra peut-être en ajuster la dose et surveiller plus étroitement vos effets indésirables.
- Les médicaments qui sont des substrats de l'OCT1 (demandez à votre pharmacien ou à votre médecin si l'un de vos autres médicaments est de ce type).
- Les contraceptifs oraux.

Zokinvy avec des aliments et boissons

Ne prenez pas Zokinvy avec des aliments ou des boissons contenant du pamplemousse, des canneberges, des grenades ou des oranges de Séville (également appelées oranges amères) (par exemple, marmelade d'orange). Les aliments ou boissons contenant ces fruits peuvent augmenter les effets indésirables de Zokinvy.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Zokinvy n'a pas été testé chez la femme enceinte.

Zokinvy n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant la prise de Zokinvy et pendant au moins 1 semaine après la fin du traitement. Les hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant la prise de Zokinvy et pendant au moins 3 mois après la fin du traitement. En cas d'utilisation de contraceptifs stéroïdiens à usage systémique, il convient d'ajouter une méthode barrière.

On ne sait pas si Zokinvy passe dans le lait maternel et pourrait affecter un nouveau-né allaité. Si vous souhaitez allaiter, discutez d'abord avec votre médecin des bénéfices et risques potentiels de l'allaitement ou de l'arrêt de Zokinvy.

On ne sait pas encore si ce médicament affecte la fertilité chez les hommes ou les femmes.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Zokinvy a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une fatigue peut survenir après l'administration de Zokinvy.

Zokinvy contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans sodium».

3. Comment prendre Zokinvy?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

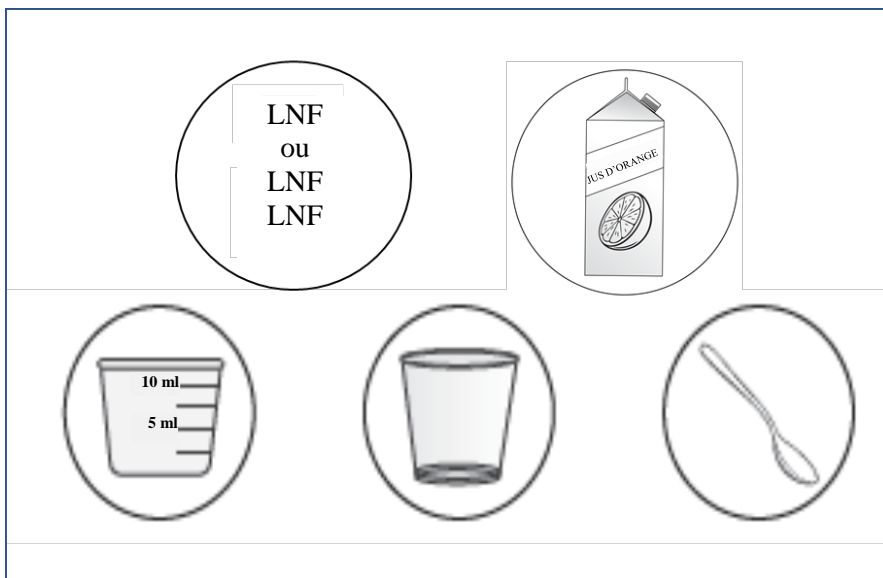
- Zokinvy est pris sous forme de 1 ou 2 gélules deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle (matin et soir) avec de la nourriture. La dose de Zokinvy est fonction de la taille et du poids.
- Votre médecin déterminera la dose de départ adéquate de Zokinvy qui vous convient. Cela peut impliquer de prendre des gélules de différents dosages pour obtenir la bonne quantité. Après 4 mois de traitement par Zokinvy, votre médecin pourra augmenter votre dose.
- Assurez-vous de savoir combien de gélules vous devez prendre à chaque dose et le dosage de chaque gélule dont vous avez besoin. Demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère de le noter (notamment la couleur de la ou des gélules à prendre pour chaque dose).
- Prenez les gélules au cours des repas avec suffisamment d'eau pour vous aider à les avaler. La prise de Zokinvy avec de la nourriture aide à réduire les effets indésirables.

Si vous ne pouvez pas avaler la gélule de Zokinvy entière

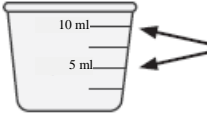
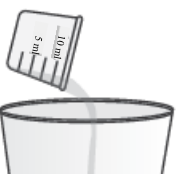


- Si vous ne pouvez pas avaler la gélule de Zokinvy entière, utilisez les instructions suivantes pour le mélange du contenu de la gélule avec du jus d'orange.



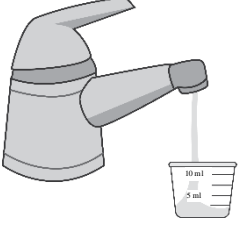


Fournitures nécessaires pour mélanger Zokinvy avec du jus d'orange

- Préparez une nouvelle dose de Zokinvy pour chaque utilisation.
- Prévoyez le nombre approprié de gélules de Zokinvy pour votre dose. Placez la gélule ou les gélules sur une surface plane et propre.
- N'utilisez que du jus d'orange. Ne pas prendre d'autres boissons pour mélanger Zokinvy.
- Un gobelet à médicament propre avec niveaux de mesure à 5 ml et à 10 ml.
- Un gobelet propre pour chaque gélule de Zokinvy à mélanger.
- Une cuillère propre pour remuer le mélange.

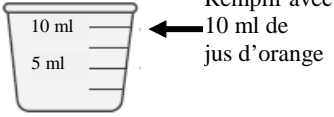
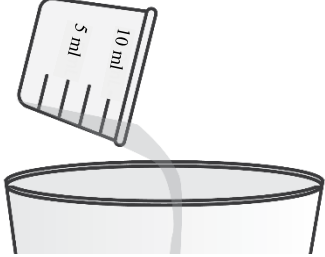





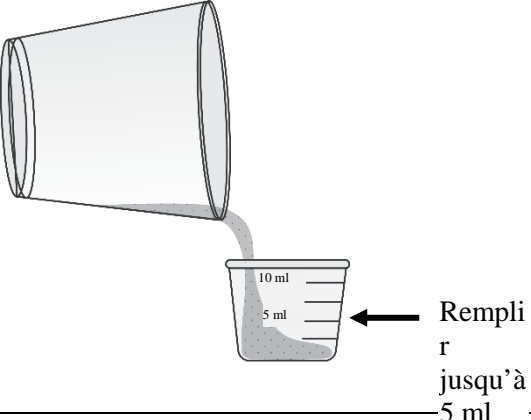

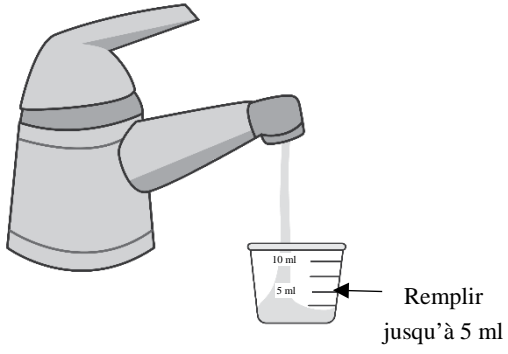
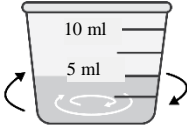
Comment mélanger Zokinvy avec du jus d'orange

<p>Étape 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • en utilisant un gobelet à médicament propre, mesurer 5 ml ou 10 ml de jus d'orange. • Vous pouvez choisir de prendre 5 ml ou 10 ml de jus d'orange. 	
<p>Étape 2:</p> <p>verser le jus d'orange mesuré à l'Étape 1 dans un gobelet propre.</p>	
<p>Étape 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tenir une gélule de Zokinvy au-dessus du gobelet contenant le jus d'orange. • Tenir la gélule entre le pouce et l'index sur les deux côtés. • Dévisser légèrement et séparer la gélule. 	
<p>Étape 4:</p> <p>vider tout le contenu de la gélule directement dans le gobelet contenant le jus d'orange.</p>	

<p>Étape 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> à l'aide d'une cuillère propre, mélanger le contenu de la gélule et le jus d'orange. Si 1 seule gélule doit être prise, passer à l'Étape 7. Si 2 gélules doivent être prises, passez à l'Étape 6. 	
<p>Étape 6:</p> <ul style="list-style-type: none"> si 2 gélules doivent être prises, répéter les Étapes 1 à 5 pour la deuxième gélule. Une fois que la deuxième gélule est mélangée, les 2 portions peuvent être mélangées dans un seul gobelet ou rester dans 2 gobelets. Après avoir terminé, passer aux Étapes 7, 8 et 9. 	
<p>Étape 7:</p> <p>prendre tout le mélange de Zokinvy:</p> <ul style="list-style-type: none"> avec de la nourriture . dans les 10 minutes environ suivant la préparation. <p>Chaque dose doit être mélangée et consommée dans les 10 minutes. Le mélange ne doit être préparé qu'au moment où il doit être pris.</p>	<p style="text-align: center;">À PRENDRE DANS LES 10 minutes</p> 
<p>Étape 8:</p> <p>rincer le gobelet de médicament utilisé pour mesurer le jus d'orange, et le remplir avec 5 ml d'eau pour chaque gélule mélangée avec du jus d'orange.</p>	
<p>Étape 9:</p> <ul style="list-style-type: none"> verser l'eau mesurée à l'Étape 8 dans le gobelet utilisé pour mélanger le Zokinvy et le jus d'orange (a). Faire doucement tourner l'eau dans le gobelet (b). Boire l'eau. 	<p>(a)</p>  <p>(b)</p> 

Si vous devez prendre une dose quotidienne réduite de Zokinvy

<p>Étape 1:</p> <p>prendre un gobelet à médicament propre, et le remplir avec 10 ml de jus d'orange.</p>	
<p>Étape 2:</p> <p>verser le jus d'orange mesuré à l'Étape 1 dans un gobelet propre pour le mélange.</p>	
<p>Étape 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> selon les instructions de votre médecin, maintenir une gélule soit de 75 mg, soit de 50 mg de Zokinvy au-dessus du gobelet contenant le jus d'orange. Tenir la gélule entre le pouce et l'index sur les deux côtés. Dévisser légèrement et séparer la gélule. 	
<p>Étape 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> vider tout le contenu de la gélule directement dans le gobelet contenant le jus d'orange. 	
<p>Étape 5:</p> <p>à l'aide d'une cuillère propre, mélanger le contenu de la gélule et le jus d'orange.</p>	

<p>Étape 6:</p> <p>verser 5 ml du mélange de jus d'orange et de Zokinvy du gobelet de mélange dans un gobelet à médicament propre.</p>	
<p>Étape 7:</p> <p>prendre les 5 ml du mélange de Zokinvy et de jus d'orange du gobelet à médicament:</p> <ul style="list-style-type: none"> • avec de la nourriture; • dans les 10 minutes environ suivant la préparation. <p>Chaque dose doit être mélangée et consommée dans les 10 minutes. Le mélange ne doit être préparé qu'au moment où il doit être consommé.</p>	<p>À PRENDRE DANS LES 10 minutes</p> 
<p>Étape 8:</p> <p>mettre 5 ml d'eau dans le gobelet à médicament utilisé pour consommer le mélange de Zokinvy et de jus d'orange.</p>	
<p>Étape 9:</p> <p>faire doucement tourner l'eau dans le gobelet à médicament. Boire l'eau.</p>	

Buvez beaucoup d'eau pendant la prise de Zokinvy

Il est important de boire beaucoup d'eau et d'autres liquides pendant la prise de Zokinvy. Cela peut aider à réduire les problèmes liés à la diarrhée ou aux vomissements.

Demandez à votre médecin quelle quantité d'eau ou d'autres liquides vous devez boire chaque jour.

Votre médecin discutera avec vous des liquides que vous pouvez boire pour s'assurer que vous prenez la bonne quantité chaque jour.

Ne pas manger des aliments ni boire des jus contenant du pamplemousse, des canneberges, des grenades ou des oranges de Séville (appelées oranges amères).

Si vous avez pris plus de Zokinvy que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de gélules que vous n'auriez dû, arrêtez de prendre le médicament et contactez votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Zokinvy

Si vous oubliez de prendre une dose et qu'il reste 8 heures ou plus jusqu'à votre prochaine dose prévue, prenez la dose oubliée dès que possible avec de la nourriture. S'il reste moins de 8 heures avant la prochaine dose prévue, sautez la dose oubliée et reprenez le traitement par Zokinvy à la prochaine dose prévue.

Si vous arrêtez de prendre Zokinvy

N'arrêtez pas de prendre Zokinvy sans en parler à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves. Informez immédiatement votre médecin dans les cas suivants:

- Si vous présentez des nausées, des vomissements ou une diarrhée persistants entraînant une perte d'appétit, une perte de poids ou une déshydratation. Les vomissements ou la diarrhée sont très fréquents (pouvant toucher plus d'une personne sur 10) et peuvent conduire à des déficits en électrolytes nécessitant des soins de soutien. Votre médecin pourra surveiller votre poids, votre appétit et les quantités de ce que vous mangez et buvez pour aider à détecter l'un de ces éventuels troubles électrolytiques.

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves mentionnés ci-dessus.

Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus d'une personne sur 10)

- Augmentation des enzymes du foie, visible sur des analyses de sang, ce qui indique un stress du foie
- Maux d'estomac
- Fatigue
- Constipation
- Infections des sinus ou autres infections des voies aériennes supérieures
- Diminution de l'hémoglobine, visible sur des analyses de sang
- Diminution du taux de bicarbonate, visible sur des analyses de sang

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10)

- Courbatures et douleurs, notamment douleurs dans le dos et douleurs dans les extrémités
- Fièvre
- Diminution des taux de sodium, de potassium, d'albumine et de créatinine, visible sur des analyses de sang
- Augmentation des taux de magnésium, visible sur des analyses de sang
- Toux
- Flatulences
- Rash (éruption cutanée)
- Prurit (démangeaisons de la peau)

- Ischémie cérébrale (accident vasculaire cérébral)
- Maux de tête
- Nez qui coule
- Congestion nasale (nez bouché)
- Saignement de nez
- Mal de gorge
- Dépression
- Pustules buccales (plaies dans la bouche)
- Gonflement douloureux ressemblant à un furoncle près de l'anus (abcès périrectal)
- Pneumonie
- Grippe
- Diminution du nombre de cellules sanguines (comme le nombre de globules blancs), visible sur des analyses de sang
- Fourmillement dans les mains et les pieds
- Sensations vertigineuses
- Irritation, inflammation ou ulcères du gros intestin (colite)
- Indigestion (peut inclure des sensations de ballonnement, d'inconfort, de satiété ou de gaz)
- Inflammation de la paroi de l'estomac (gastrite)
- Saignement du gros intestin, du rectum ou de l'anus
- Sécheresse cutanée
- Coloration de la peau (hyperpigmentation)
- Douleur thoracique
- Frissons
- Fracture dentaire

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Zokinvy?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur le flacon après «EXP». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver dans l'emballage d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Zokinvy

- La substance active est le lonafarnib.
Zokinvy 50 mg, gélule: chaque gélule contient 50 mg de lonafarnib.
Zokinvy 75 mg, gélule: chaque gélule contient 75 mg de lonafarnib.

- Les autres composants sont:
Contenu des gélules: croscarmellose sodique (voir rubrique 2 «Zokinvy contient du sodium»), stéarate de magnésium, poloxamère, povidone et silice colloïdale anhydre
Enveloppe des gélules:
Zokinvy 50 mg, gélule: gélatine, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune et lécithine de tournesol
Zokinvy 75 mg, gélule: gélatine, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge et lécithine de tournesol
Encre d'impression: gomme laque, oxyde de fer noir

Comment se présente Zokinvy et contenu de l'emballage extérieur

Zokinvy 50 mg, gélule sont des gélules jaunes opaques, portant les inscriptions «LNF» et «50» à l'encre noire.

Zokinvy 75 mg, gélule sont des gélules orange clair opaques, portant les inscriptions «LNF» et «75» à l'encre noire.

Le flacon contient 30 gélules et un déshydratant. Le déshydratant se trouve dans une cartouche, et cette cartouche est insérée dans le flacon contenant les gélules.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunner Straße 63/18-19
A-1230 Vienne
Autriche

Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 3142
6604 LV, Wijchen
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MOIS ANNÉE

Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.