

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zokinvy 50 mg harde kapsler

Zokinvy 75 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Zokinvy 50 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder 50 mg lonafarnib.

Zokinvy 75 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder 75 mg lonafarnib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel (kapsel)

Zokinvy 50 mg harde kapsler

Hard kapsel i størrelse 4 (5 mm x 14 mm), ugjennomsiktig gul, merket med «LNF» og «50» i sort.

Zokinvy 75 mg harde kapsler

Hard kapsel i størrelse 3 (6 mm x 16 mm), ugjennomsiktig, lys oransje, merket med «LNF» og «75» i sort.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zokinvy er indisert til behandling av pasienter som er 12 måneder og eldre og er diagnostisert med Hutchinson-Gilfords progeria syndrom eller progeroide laminopatier med mangelfull prosessering, assosiert med enten en heterozygot *LMNA*-mutasjon med progerinlignende akkumulering av proteiner eller en homozygot eller sammensatt heterozygot *ZMPSTE24*-mutasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres av en lege med erfaring i behandling av pasienter med progeroide syndromer eller pasienter med sjeldne genetiske metabolske syndromer.

Dosering

Startdose

Den anbefalte startdosen for alle indikasjoner er 115 mg/m² to ganger daglig. Du Bois-formelen ble brukt i kliniske studier og skal brukes til å beregne kroppens overflateareal for dosering. Alle totale daglige doser skal avrundes til en økning på nærmeste 25 mg og deles inn i to like eller nesten like doser (se tabell 1). Doser skal tas med ca. 12 timers mellomrom (morgen og kveld).

Tabell 1: Anbefalt startdose og administreringsplan for en dosering basert på 115 mg/m² kroppsoverflate

Kroppsoverflate (m ²)	Total daglig dose avrundet til nærmeste 25 mg	Morgendose antall kapsler		Kveldsdose antall kapsler	
		lonafarnib 50 mg	lonafarnib 75 mg	lonafarnib 50 mg	lonafarnib 75 mg
0,30–0,38	75		1*		1*
0,39–0,48	100	1		1	
0,49–0,59	125		1	1	
0,60 – 0,70	150		1		1
0,71–0,81	175	2			1
0,82–0,92	200	2		2	
0,93–1	225	1	1	2	

* For pasienter med en kroppsoverflate på 0,30 m² til 0,38 m² må innholdet i en kapsel på 75 mg blandes med 10 ml bløt mat (se Administrasjonsmåte). Denne dosen klargjøres og inntas to ganger daglig (se pkt. 6.6).

Vedlikeholdsdose

Etter behandling i 4 måneder med startdosen på 115 mg/m² to ganger daglig, skal dosen økes til vedlikeholdsdosen på 150 mg/m² to ganger daglig (morgen og kveld). Alle totale daglige doser skal avrundes opp til nærmeste 25 mg og deles inn i to like eller nesten like doser (se tabell 2).

Tabell 2: Anbefalt vedlikeholdsdose og administreringsplan basert på en dosering på 150 mg/m² kroppsoverflate

Kroppsoverflate (m ²)	Total daglig dose avrundet til nærmeste 25 mg	Morgendose antall kapsler		Kveldsdose antall kapsler	
		lonafarnib 50 mg	lonafarnib 75 mg	lonafarnib 50 mg	lonafarnib 75 mg
0,30–0,37	100	1		1	
0,38–0,45	125		1	1	
0,46–0,54	150		1		1
0,55–0,62	175	2			1
0,63–0,70	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

Glemt dose

Hvis en dose glemmes, skal dosen tas så snart som mulig opptil 8 timer før neste planlagte dose, sammen med mat. Hvis det gjenstår mindre enn 8 timer før neste planlagte dose, må du hoppe over den glemte dosen og gjenoppta doseregimet ved neste planlagte dose.

Pasienter som tar startdosen på 115 mg/m² med en kroppsoverflate på 0,30 m² til 0,38 m²

Pasienter må få en daglig dose på 75 mg (37,5 mg to ganger daglig). Innholdet i en kapsel på 75 mg må blandes med 10 ml bløt mat (se Administrasjonsmåte). Denne dosen tilberedes og inntas to ganger daglig (se pkt. 6.6).

Dosejustering for pasienter med vedvarende oppkast og/eller diaré som fører til dehydrering eller vekttap

For pasienter som har økt dosen til 150 mg/m² to ganger daglig, og som har gjentatt oppkast og/eller diaré som fører til dehydrering eller vekttap (se pkt. 4.4), kan dosen reduseres til startdosen på 115 mg/m² to ganger daglig. Alle daglige doser skal avrundes til nærmeste 25 mg og deles inn i to like eller nesten like doser (se tabell 1).

Forebygging eller behandling av oppkast og/eller diaré som fører til dehydrering eller vekttap

Forebygging eller behandling av oppkast og/eller diaré med et antiemetikum og/eller et legemiddel som motvirker diaré, kan vurderes (se pkt. 4.4).

Dosejustering for pasienter som allerede bruker en moderat CYP3A-hemmer (se pkt. 4.5)

Når lonafarnib legges til et eksisterende behandlingsregime som inneholder en moderat CYP3A-hemmer, kan det være fornuftig å starte med en lavere dose lonafarnib. Dersom den samtidig brukte moderate CYP3A-hemmeren seponeres, kan lonafarnibdosen økes (dosering basert på kroppens overflateareal).

Dosejustering hos pasienter med kjente dysfunksjonelle polymorfismer i CYP3A4

Pasientens daglige dose av lonafarnib skal reduseres med 50 %, og den reduserte daglige dosen skal deles i to like doser. Hver dose skal avrundes oppover til nærmeste 25 mg. Doseringsregimet er enten 25 mg to ganger daglig, 50 mg to ganger daglig eller 75 mg to ganger daglig. Pasienter som for eksempel har en redusert daglig dose på 50 mg (25 mg to ganger daglig), skal blande innholdet i en kapsel med 50 mg lonafarnib med 10 ml bløt mat (se Administrasjonsmåte). Halvparten (5 ml eller 1 teskje) av blandingen, som tilsvarer en dose på 25 mg lonafarnib, skal inntas. Gjenværende blanding må kastes, og en ny dose skal tilberedes for hver administrasjon (se pkt. 6.6). QTc-overvåking anbefales.

Dosejustering for pasienter som trenger parenteralt midazolam ved kirurgi

Samtidig bruk av midazolam er kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.5). Pasienter som trenger parenteralt midazolam ved kirurgi, skal seponere lonafarnib i 14 dager før og 2 dager etter administrering av midazolam.

Spesifikke interaksjoner med mat og drikke

Lonafarnib skal ikke tas sammen med mat eller juice som inneholder grapefrukt, tranebær, granatepler eller bitterappelsin (f.eks. appelsinmarmelade) ellers kjent som sure appelsiner eller Seville-appelsiner (se pkt. 4.5). Inntak av lonafarnib sammen med mat eller drikke som inneholder disse fruktene eller fruktjuicen, kan øke bivirkningene forbundet med lonafarnib.

Dosejustering hos pasienter med forlenget QTc-intervall

Elektrokardiogrammer (EKG-er) skal kontrolleres før oppstart med lonafarnib og overvåkes under behandling med lonafarnib (se pkt. 4.4). Hos pasienter med QTc-intervaller ≥ 500 ms skal behandling med lonafarnib holdes tilbake inntil normale QTc-intervaller observeres ved gjentatt EKG-overvåking. Lonafarnib skal deretter startes opp igjen med samme dose. Dersom QTc-intervaller ≥ 500 ms observeres ved gjentatt EKG-overvåking hos pasienter, skal seponering av behandling med lonafarnib vurderes.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejusteringer er nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (henholdsvis Child-Pugh klasse A eller B). Lonafernib er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Lonafernib er ikke studert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Fordi lonafernib og metabolitt HM21 bare skiller ut i begrenset grad via urin, er det ikke nødvendig med dosejusteringer hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Doseringen er den samme hos voksne og barn som er 12 måneder og eldre.

Sikkerhet og effekt av lonafernib hos barn under 12 måneder har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Lonafernib er beregnet for å administreres gjennom munnen. Kapselen skal svelges hel. Kapselen skal ikke tygges. Hver dose skal tas sammen med mat.

For pasienter som ikke klarer å svelge kapselen hel, er det gitt instruksjoner for hvordan man kan blande kapselinnholdet med appelsinjuice, most banan, yoghurt og semulegrøt i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av stoffene i farnesyltransferase-klassen eller overfor noen av hjelpestoffene er listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk med sterke CYP3A-hemmere (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A4, som midazolam, atorvastatin, lovastatin og simvastatin (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 5.2).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alder ved behandlingsstart

Behandling med lonafernib skal startes med en gang det er stilt diagnose. De kliniske dataene indikerer at den forventede overlevelsesfordelen ved behandling med lonafernib hos pasienter med Hutchinson-Gilfords progeria syndrom (HGPS) som startet behandling ved 10 år eller eldre, er mindre sammenlignet med de som startet i lavere alder (se pkt. 5.1).

Behandlingsstart med lonafernib hos eldre pasienter skal ses opp mot bivirkningene (*dvs.* oppkast, kvalme og diaré) i løpet av de første månedene av behandlingen.

Forlenget QTc-intervall

Lonafernib har vist forlenget ventrikulær repolarisering i hjertet, målt ved QTc-intervallet på overflate-EKG, på en konsentrasjonsavhengig måte hos friske voksne frivillige. Forlengelse av QTc-intervallet øker risikoen for Torsade de pointes, andre alvorlige arytmier og plutselig død. Ved subterapeutisk eksponering er det observert forlengelse av QTc-intervall på opptil 20 ms (se pkt. 5.1).

Basert på dette funnet skal bruk av lonafarnib unngås hos pasienter med tidligere hjertearytmier eller tilstander som øker risikoen for Torsade de pointes eller plutselig død, for eksempel langt QT-syndrom, symptomatisk bradykardi, hypokalemi, hypomagnesemi eller kongestiv hjertesvikt. Signifikant forlengelse av QTc-intervallet kan oppstå når lonafarnib tas sammen med sterke CYP3A4-hemmere eller andre legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet (se pkt. 4.5). Denne risikoen kan forverres ved hypokalemi eller hypomagnesemi, noe som øker potensialet for livstruende arytmier ytterligere.

EKG-er og serumelektrolytter skal vurderes før oppstart av lonafarnib og overvåkes gjennom hele behandlingen med lonafarnib, og eventuelle elektrolyttubalanser skal korrigeres raskt.

Gastrointestinale bivirkninger og dehydrering

Elektrolyttavvik (hypermagnesemi, hypokalemi, hyponatremi) er rapportert (se pkt. 4.8). Alvorlighetsgraden av gastrointestinale bivirkninger, spesielt i løpet av de første 4 månedene av behandlingen, skal overvåkes nøye. Når det oppstår gastrointestinale bivirkninger skal pasientens vekt, kaloriinntak og væskeinntak overvåkes regelmessig. I noen tilfeller kan vedvarende diaré resultere i hypovolemi, noe som skal behandles ved infusjon eller oralt.

Pasienter som får diaré og behandles med loperamid som motvirker diaré, skal overvåkes for bivirkninger forbundet med økt eksponering for loperamid (se pkt. 4.5).

Pasienter som trenger parenteralt midazolam ved kirurgi

Samtidig administrering av lonafarnib og midazolam er kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.5) på grunn av økt risiko for ekstrem sedasjon og respirasjonsdepresjon. For pasienter som trenger midazolam som en del av anestesi ved kirurgi, skal behandling med lonafarnib seponeres i 14 dager før og 2 dager etter administrering av parenteral midazolam.

Unormal leverfunksjon

Økte leverenzymmer, som aspartat-aminotransferase (ASAT) eller alanin-aminotransferase (ALAT), er rapportert (se pkt. 4.8). Tegn og symptomer på redusert leverfunksjon skal undersøkes jevnlig. Leverfunksjonen skal måles årlig eller ved begynnelsen av nye eller forverrede tegn eller symptomer på leverdysfunksjon.

Nefrotoksisitet

Lonafarnib forårsaket nefrotoksisitet hos rotter med endringer i klinisk kjemi og urinanalyse ved plasmaeksposeringer som var omtrentlig lik dosen for mennesker (se pkt. 5.3). Tegn og symptomer på redusert nyrefunksjon skal undersøkes jevnlig. Nyrefunksjonen skal måles årlig eller ved begynnelsen av nye eller forverrede tegn eller symptomer forbundet med nyredysfunksjon.

Retinal toksisitet

Lonafarnib forårsaket stavcelleavhengig synsforringelse i svakt lys hos aper ved plasmaeksposeringer som var omtrentlig lik dosen for mennesker (se pkt. 5.3). En oftalmologisk evaluering skal utføres årlig og ved oppstart av nye synsforstyrrelser under behandlingen.

Samtidig bruk av moderate og sterke CYP3A-indusere

Samtidig bruk av moderate og sterke CYP3A-indusere kan redusere effekten av lonafarnib og skal unngås (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av CYP3A-hemmere

Samtidig bruk av lonafarnib og sterke CYP3A-hemmere er kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.5).

Samtidig bruk av svake CYP3A-indusere

Samtidig bruk av svake CYP3A-indusere kan redusere effekten av lonafarnib, og skal unngås. Hvis bruken er uunngåelig, er det ikke nødvendig å justere dosen av lonafarnib (se pkt. 4.5).

Personer med kjente dysfunksjonelle polymorfismer i CYP3A4

Pasienter med en kjent dysfunksjonell polymorfisme i CYP3A4 skal starte behandlingen med 50 % av den angitte dosen. QTc-overvåking er nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.5).

Andre progeroide syndromer

Lonafarnib forventes ikke å være effektivt for behandling av progeroide syndromer forårsaket av mutasjoner i andre gener enn *LMNA* eller *ZMPSTE24*, og laminopatier som ikke er assosiert med akkumulering av progerinlignende proteiner. Det forventes ikke at lonafarnib er effektivt mot disse typene progeroide syndromer: Werners syndrom, Blooms syndrom, Rothmund–Thomson syndrom, Cockaynes syndrom, xeroderma pigmentosum, trichothiodystrofi og ataxia-telangiectasia.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Zokinvy inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Lonafarnib metaboliseres av CYP3A4 og -3A5 og er også kjent for å være en moderat CYP3A4-hemmer. Derfor autohemmer den metabolismen. Det er en omtrent fire gangers økning i C_{max} etter flere doser lonafarnib (75 mg to ganger daglig i 6 dager) sammenlignet med enkeltdose lonafarnib (75 mg). Basert på C_{max} - og AUC-verdiene var det en tydelig akkumulering av virkestoffet ved steady state. Det samme gjaldt for hovedmetabolitten til lonafarnib, men med redusert omfang.

Lonafarnib som påvirket legemiddel

Sterke CYP3A-hemmere

Når lonafarnib ble administrert sammen med ketokonazol, som er sterkt CYP3A-hemmende, hos friske voksne pasienter, økte ketokonazol (200 mg for 5 doser) C_{max} for lonafarnib (enkeltdose på 50 mg) med en faktor på 3,7 ganger og AUC med en faktor på 5,3 ganger. Dette kan føre til økt risiko for bivirkninger. Derfor er samtidig bruk av lonafarnib og sterke CYP3A-hemmere kontraindisert (se pkt. 4.3).

Moderate CYP3A-hemmere

Når flukonazol (200 mg én gang daglig i 4 dager), en moderat CYP3A4-hemmer, legges til et flerdoseregime med lonafarnib (75 mg to ganger daglig i 6 dager, deretter administrert samtidig med flukonazol i 4 dager), anses ikke forskjeller i lonafarnib-eksponering som klinisk relevante (ingen endring i C_{max} og en 1,2-ganger reduksjon i AUC). Ingen ytterligere hemming utover den autohemmende effekten etter flerdoseregime med lonafarnib observeres når den moderate CYP3A4-hemmeren flukonazol legges til regimet. Det krever imidlertid forsiktighet å legge lonafarnib til et eksisterende regime som inneholder en moderat CYP3A-hemmer, og en lavere startdose kan anbefales (se pkt. 4.2 og 4.4).

Svake CYP3A4-hemmere

Ingen legemiddelinteraksjonsstudier har blitt utført med en svak CYP3A4-hemmer. Ingen dosejustering anses nødvendig. Hvis samtidig bruk av en svak CYP3A-hemmer induserer vedvarende

toksisitet, skal dosen av lonafarnib imidlertid reduseres med 50 % og QTc-overvåking anbefales (se pkt. 4.2 og 6.6).

Sterke CYP3A-indusere

Samtidig administrering av en enkelt oral dose på 50 mg lonafarnib (kombinert med en enkelt oral dose på 100 mg ritonavir) etter 600 mg rifampicin én gang daglig i 8 dager resulterte i at C_{max} for lonafarnib ble redusert med en faktor på 12,5 ganger, og AUC redusert med en faktor på 50 ganger sammenlignet med kun rifampicin, hos friske voksne personer. Det er ingen tilgjengelige effektdata som viser at lonafarnib fortsetter å være effektivt når det gis samtidig med en moderat CYP3A-induser. Derfor skal samtidig bruk av lonafarnib og en moderat CYP3A-induser unngås, og det skal søkes etter terapeutiske alternativer (se pkt. 4.4).

Moderate CYP3A-indusere

Det er ikke utført interaksjonsstudier med en moderat CYP3A-induser. Det er ingen tilgjengelige effektdata som viser at lonafarnib forblir effektivt når det gis samtidig med en moderat CYP3A-induser. Derfor skal samtidig bruk av lonafarnib og en moderat CYP3A-induser unngås, og det skal søkes etter terapeutiske alternativer (se pkt. 4.4).

Svake CYP3A-indusere

Det er ikke utført interaksjonsstudier med en svak CYP3A-induser. Det er ingen tilgjengelige effektdata som viser at lonafarnib fortsetter å være effektivt når det gis samtidig med en svak CYP3A-induser. Derfor skal samtidig bruk av lonafarnib og en svak CYP3A-induser unngås, og det skal søkes etter terapeutiske alternativer (se pkt. 4.2 og 4.4). Hvis samtidig administrering med en svak CYP3A-induser er unngåelig, må gjeldende dose med lonafarnib opprettholdes. Hvis pasienten enda ikke har blitt eskalert til vedlikeholdsdosen på 150 mg/m² to ganger daglig, skal tidspunktet for den planlagte doseøkningen opprettholdes.

Mat og utvalgt juice som påvirker metabolismen til lonafarnib

Grapefrukt, tranebær, granateple og bitterappelsin (*f.eks.* appelsinmarmelade) ellers kjent som sure appelsiner eller Seville-appelsiner, hemmer CYP3A-systemet. Inntak av mat eller juice som inneholder disse fruktene, skal unngås ved inntak av lonafarnib (se pkt. 4.2).

Lonafarnib som påvirkende legemiddel

CYP3A4-substrater

Lonafarnib er en hemmer av CYP3A4. Når lonafarnib ble administrert samtidig med CYP3A4-substratet midazolam hos friske voksne personer, førte flerdoseregimet med lonafarnib (100 mg to ganger daglig i 5 dager på rad) til økt C_{max} for midazolam (enkelt oral dose på 3 mg) med 2,8 ganger og AUC med 7,4 ganger. Denne interaksjonen øker dermed risikoen for ekstrem sedasjon og respirasjonsdepresjon. Samtidig bruk av lonafarnib og midazolam er derfor kontraindisert (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Ingen interaksjonsstudier med HMG-CoA-reduktasehemmere er gjennomført. HMG-CoA-reduktasehemmerne atorvastatin, lovastatin og simvastatin er avhengige av CYP3A for metabolisme. Lonafarnib er en sterk *in vivo* CYP3A-hemmer som er mekanismebasert, og når den gis samtidig med enten atorvastatin, lovastatin eller simvastatin, forventes den å øke plasmakonsentrasjonene av disse statinene. Dette resulterer i økt risiko for myopati inkludert rabdomyolyse. Samtidig bruk av lonafarnib og atorvastatin, lovastatin og simvastatin er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Loperamid

Når lonafernib ble administrert sammen med loperamid hos friske voksne pasienter, økte gjentatte doser med lonafernib (100 mg to ganger daglig i 5 påfølgende dager) $C_{\max}$ for loperamid (oral enkeltdose på 2 mg) med en faktor på 3,1 ganger og AUC med en faktor på 4,0 ganger. Dosen av loperamid skal ikke overstige 1 mg daglig (se pkt. 4.4). Hvis det skal administreres mer enn 1 mg loperamid daglig, skal dosen økes sakte og forsiktig etter behov for å behandle diaré.

CYP2C19-substrater

Når lonafernib ble administrert sammen med CYP2C19-substratet omeprazol hos friske voksne pasienter, økte flere doser lonafernib (75 mg to ganger daglig i 5 påfølgende dager) $C_{\max}$ for omeprazol (oral enkeltdose på 40 mg) med 28 % og AUC med 60 %. Pasienter som tar legemidler som er CYP2C19-substrater, skal overvåkes for potensielle bivirkninger i denne perioden, og dosen skal justeres etter behov.

MATE1 og MATE2-K

I følge *in vitro* data er lonafernib en MATE1/MATE2-K-hemmer ved maksimale systemiske konsentrasjoner som er klinisk relevante, og kan potensielt utløse en klinisk relevant interaksjon. Foreløpig er metformin det eneste klinisk relevante substratet for MATE1/MATE2-K som er identifisert. Samtidig bruk av metformin og lonafernib skal unngås. Hvis metformin er nødvendig, skal helsepersonell overvåke pasienten nøye for interaksjoner med lonafernib.

P-glykoproteinsubstrater

Når lonafernib ble administrert sammen med P-glykoproteinsubstratet feksofenadin hos friske voksne pasienter, økte flere doser lonafernib (100 mg to ganger daglig i 5 påfølgende dager) $C_{\max}$ for feksofenadin (oral enkeltdose på 180 mg) med 21 % og AUC med 24 %. Når lonafernib administreres sammen med P-glykoproteinsubstrater (*f.eks.* digoksin, dabigatran) hvor minimale konsentrasjonsendringer kan føre til alvorlige eller livstruende toksisiteter, må pasienten overvåkes for bivirkninger og dosen med P-glykoproteinsubstratet reduseres i samsvar med den godkjente produktinformasjonen.

OCT1-substrater

In vitro studier indikerer at lonafernib er en OCT1-hemmer ved systemiske konsentrasjoner som er klinisk relevante. Den kliniske relevansen er imidlertid ukjent foreløpig.

Antiarytmiske legemidler og andre substanser som kan forlenge QT-intervallet

Lonafernib skal brukes med forsiktighet hos pasienter som har eller kan utvikle forlengelse av QT-intervallet, inkludert pasienter som tar antiarytmiske legemidler som amiodaron, disopyramid, prokainamid, kinidin og sotalol, eller andre legemidler som kan føre til QT-forlengelse, som klorokin, halofantrin, klaritromycin, haloperidol, metadon og moksifloksacin (se pkt. 4.4). Dette er ikke en uttømmende liste, og alle antiarytmiske legemidler skal vurderes for potensiell QT-forlengende effekt.

Orale prevensjonsmidler

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført av samtidig lonafernib og et oralt prevensjonsmiddel. Fertile kvinner må bruke effektiv prevensjon under behandling med Zokinvy og i minst 1 uke etter siste dose (se pkt. 4.6).

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner må bruke effektiv prevensjon under behandling med Zokinvy og i minst 1 uke etter siste dose. Menn med kvinnelige partnere som er fertile, må bruke effektiv prevensjon mens de tar Zokinvy, og i minst 3 måneder etter siste dose.

Studier av Zokinvys effekt på prevensjonssteroider har ikke blitt utført. Det må legges til en barrieremetode dersom det brukes systemiske steroider som prevensjon.

Graviditet

Det er ingen eller begrensede data fra bruk av lonafarnib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Lonafarnib anbefales ikke under graviditet og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ikke kjent om lonafarnib skilles ut i morsmelk. Dyrestudier har vist utskillelse av lonafarnib i melk (se pkt. 5.3 for mer informasjon). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes, kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandling med lonafarnib skal avsluttes.

Fertilitet

Det finnes ingen data om effekten av lonafarnib på fertilitet hos mennesker. I dyrestudier førte lonafarnib til endringer i forplantningskanalene og resorpsjoner hos hunn- og hannedyr (se pkt. 5.3). Den potensielle effekten av lonafarnib på fertilitet hos mennesker er foreløpig ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lonafarnib har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Man kan oppleve tretthet (fatigue) etter administrering av lonafarnib (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene som forekommer hyppigst, er: oppkast (86 %), diaré (78 %), økt aspartat-aminotransferase (64 %), økt alanin-aminotransferase (50 %), nedsatt appetitt (41 %), kvalme (38 %), magesmerter (35 %), utmattelse (29 %), vekttap (27 %), forstoppelse (18 %) og øvre luftveisinfeksjon (11 %). De fleste bivirkningene oppsto i løpet av de første 4 ukene etter behandlingsstart, og avtok vanligvis jevnt med økende behandlingsvarighet.

De alvorligste bivirkningene er økt alanin-aminotransferase (3,6 %), økt aspartat-aminotransferase (3,6 %), cerebral iskemi (3,2 %), pyreksi (1,6 %) og dehydrering (1,6 %).

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger som oppstod i de kliniske studiene, er angitt i tabell 3 etter organklasser og foretrukket term. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende forekomst innenfor hvert organklasser.

Tabell 3: Bivirkninger

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon	Infeksjon Rhinit Gastroenteritt Influensa Munnsår Perirektal abscess Pneumoni Sinusitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Redusert hemoglobin	Reduksjon i antall hvite blodlegemer
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt appetitt Vektnedgang	Dehydrering Hypermagnesemi Hypokalemi Hypoalbuminemi Hyponatremi
Psykiatriske lidelser		Depressiv sinnstilstand
Nevrologiske sykdommer		Cerebral iskemi Hodepine Svimmelhet Parestesi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste Epistaksis Smerter i strupehode/svelg Tett nese
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast Diaré Kvalme Magesmerter ^a Forstoppelse	Flatulens Kolitt Dyspepsi Gastritt Blødninger i nedre del av magesekk og tarmkanal
Sykdommer i lever og galleveier	Økt aspartat-aminotransferase Økt alanin-aminotransferase Reduksjon av bikarbonat i blodet	Reduksjon av kreatinin i blodet
Hud- og underhudssykdommer		Utslett Pruritus Tørr hud Hyperpigmentering av huden
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskel- og skjelettsmerter Ryggsmerter Smerter i ekstremiteter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Utmattelse (fatigue)	Feber Brystmerter Frysninger
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Tannbrudd

^a Magesmerter inkluderer magesmerter og smerter i øvre del av magen

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger (oppkast [85,7 %], diaré [77,8 %], kvalme [38,1 %]) var de bivirkningene som ble hyppigst rapportert. Av pasientene med oppkast som var relatert til behandling, hadde 29 (53,7 %) oppkast av grad 1 (definert som at det ikke er nødvendig med intervensjon) og 25 (46,3 %) hadde oppkast av grad 2 (definert som poliklinisk intravenøs hydrering, medisinsk intervensjon nødvendig). Av pasientene med kvalme relatert til behandling, hadde 23 (95,8 %) kvalme

av grad 1 (definert som nedsatt appetitt uten endring i spisevaner) og 1 (4,2 %) pasient hadde kvalme av grad 2 (definert som reduksjon av inntak gjennom munnen uten signifikant vekttap, dehydrering eller underernæring). I løpet av de første 4 månedene med behandling i ProLon1, hadde 19 (67,9 %) pasienter oppkast og 10 (35,7 %) pasienter opplevde kvalme. Ved slutten av behandlingen trengte 4 (14,3 %) pasienter antiemetikum eller legemidler som motvirker kvalme (se pkt. 4.4). Totalt 4 pasienter avbrøt behandlingen, hovedsakelig på grunn av kvalme eller oppkast.

De fleste pasienter med behandlingsrelatert diaré (omtrent 94 %) opplevde mild eller moderat diaré, 38 (77,6 %) pasienter rapporterte behandlingsrelatert diaré av grad 1 (definert som en økning i avføring på mindre enn 4 ganger per dag over baseline) og 8 (16,3 %) pasienter rapporterte om behandlingsrelatert diaré av grad 2 (definert som en økning i avføring på 4 til 6 ganger per dag over baseline, begrensning av gjøremål i hverdagen). Tre (6,1 %) pasienter rapporterte diaré av grad 3 (definert som en økning i avføring på 7 eller flere ganger per dag over baseline, sykehusinnleggelse indisert, alvorlig økning i stomiproduksjon sammenlignet med baseline, begrenset evne til å ta vare på seg selv i hverdagen). I løpet av de første 4 månedene med behandling i ProLon1, hadde 23 (82,1 %) pasienter diaré, ved slutten av behandlingen hadde 3 (10,7 %) pasienter diaré. Tolv (42,9 %) pasienter ble behandlet med loperamid.

Elektrolyttavvik

4 (6,3 %) pasienter opplevde elektrolyttavvik (hypermagnesemi, hypokalemi, hyponatremi). Av de 2 pasientene som opplevde hypermagnesemi, hadde 2 (100 %) pasienter hypermagnesemi av grad 1 (definert som > øvre normalgrense (ULN) til 3,0 mg/dl, > ULN til 1,23 mmol/l). Av de 2 pasientene som opplevde hypokalemi, hadde 1 (50 %) pasient hypokalemi av grad 1 (definert som < nedre normalgrense (LLN) til 3,0 mmol/l) og 1 (50 %) pasient hadde hypokalemi av grad 3 (definert som < 3,0 til 2,5 mmol/l, sykehusinnleggelse indisert). Av den ene pasienten som opplevde hyponatremi, hadde 1 (100 %) pasient hyponatremi av grad 1 (definert som < LLN til 130 mmol/l). 3 (4,8 %) pasienter opplevde dehydrering. Av de 3 pasientene som opplevde dehydrering, hadde 1 (33,3 %) pasient dehydrering av grad 1 (definert som økt orale væsker indisert, tørre slimhinner, redusert hudturgor) og 2 (66,7 %) pasienter hadde dehydrering av grad 2 (definert som intravenøse væsker indisert).

Økt aminotransferase

Økt alanin-aminotransferase ble registrert hos 14 (50,0 % av pasientene) av ProLon1-pasientene. Av pasientene med økt alanin-aminotransferase opplevde 11 (78,6 %) pasienter en økning av grad 1 (definert som større enn ULN til 3,0 ganger ULN hvis baseline var normal, 1,5 til 3,0 ganger baseline hvis baseline var unormal), 1 (7,1 %) pasient opplevde en økning av grad 2 (definert som > 3,0 til 5,0 ganger ULN hvis baseline var normal, > 3,0 til 5,0 x baseline hvis baseline var unormal), og 2 (14,3 %) pasienter opplevde en økning av grad 3 (definert som > 5,0 til 20,0 ganger ULN hvis baseline var normal, > 5,0 til 20,0 ganger baseline hvis baseline var unormal).

Økt aspartat-aminotransferase ble registrert hos 18 (64,3 %) ProLon1-pasienter. Av disse pasientene opplevde 17 (94,4 %) pasienter en økning av grad 1 (definert som større enn ULN til 3,0 ganger ULN hvis baseline var normal, 1,5 til 3,0 ganger baseline hvis baseline var unormal) og 1 (5,6 %) pasient opplevde en økning av grad 3 (definert som > 5,0 til 20,0 ganger ULN hvis baseline var normal, > 5,0 til 20,0 ganger baseline hvis baseline var unormal).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved akutt overdosering skal det gis medisinsk støttebehandling som klinisk indisert, inkludert væskeerstatning, for å unngå elektrolyttubalanse, og vitale tegn må overvåkes nøye. Det finnes ingen motgift mot lonafarnib som kan reversere overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16A X20

Virkningsmekanisme

Lonafarnib er et sykdomsmodifiserende middel som forhindrer farnesylering, og reduserer derfor akkumulering av avvikende progerin og progerinlignende proteiner i cellens indre kjernemembran. Resultatet er at cellens integritet og normale funksjon opprettholdes. Opphopning av progerin og progerinlignende proteiner i cellene på innsiden av veggene til store blodårer forårsaker betennelse og fibrose.

Farmakodynamiske effekter

Forlengelse av QTc-intervall

Ved administrering av 200 mg lonafarnib to ganger daglig (total dose på 400 mg/dag) hos friske frivillige var observert $C_{\max}$ 2233 ng/ml på dag 10. Dette kan sammenlignes med gjennomsnittlig $C_{\max}$ på 2695 ng/ml observert hos HGPS-pasientpopulasjonen. Ved denne lonafarnib-eksponeringen er det observert placebokorrigerte minste kvadraters gjennomsnittsendringer mellom 0 og 20 ms fra baseline i QTc-intervallet korrigert for hjertefrekvens ved bruk av Fridericias formel (QTcF) på dag 10.

Klinisk effekt og sikkerhet

Den kliniske effekten og sikkerheten til lonafarnib har blitt evaluert i to fase 2-studier (ProLon1 og ProLon2). Begge studiene var enkeltcenter, åpne enarmede studier som evaluerte effektiviteten og sikkerheten til lonafarnib hos pasienter som hadde genetisk bekreftet HGPS eller progeroide laminopatier med mangelfull prosessering. Analysen ble utført ved å sammenslå studiene til en gruppert analyse for å evaluere forskjeller i overlevelse mellom HGPS-pasientene som ble behandlet med lonafarnib, og de som var lonafarnib-naive. Analyser av overlevelse ble utført etter 1, 2 og 3 år, basert på perioden med monoterapi med lonafarnib i enten ProLon1 eller ProLon2, og med vital status per 1. august 2021, også omtalt som siste oppfølging.

Det var 28 pasienter i ProLon1 (26 pasienter med klassisk HGPS, 1 pasient med ikke-klassisk HGPS og 1 pasient med en progeroid laminopati med en heterozygot *LMNA*-mutasjon med progerinlignende proteinakkumulering). Pasienter fikk lonafarnib i 24 til 30 måneder. Pasientene startet behandlingen med lonafarnib med 115 mg/m² to ganger daglig. Etter behandling i 4 måneder hadde pasienter som tålte behandlingen, økt dosen til 150 mg/m² to ganger daglig. Blant de 28 pasientene som ble behandlet, ble 27 pasienter med HGPS (16 kvinner, 11 menn) inkludert i vurderingen av overlevelse. Medianalderen ved behandlingsstart for de 27 pasientene var 7,5 år (område: 3 til 16 år). Ved starten av studien var alle pasienter under 18 år.

Det var 35 pasienter i ProLon2 (34 pasienter med klassisk HGPS og 1 pasient med ikke-klassisk HGPS). Pasienter fikk lonafarnib i 12 til 36 måneder. Pasientene ble behandlet med 150 mg/m² lonafarnib to ganger daglig. Blant de 35 pasientene som ble behandlet, ble alle inkludert i vurderingen av overlevelse. Medianalderen ved behandlingsstart var 6,0 år (område: 2 til 17 år). Ved starten av studien var alle pasienter under 18 år.

Av de 63 pasientene i ProLon1 og ProLon2, trengte 15 (24 %) en form for dosejustering. En (2 %) pasient avbrøt, 11 (17 %) pasienter fikk doseavbrudd og 3 (5 %) pasienter reduserte dosen. For

10 pasienter (10/63, 16 %) ble den gjennomførte behandlingen assosiert med en gastrointestinal forstyrrelse, en kjent og vanlig bivirkning av lonafarnib.

Den retrospektive analysen av overlevelse ved 3 år var basert på data for dødelighet fra 62 HGPS-pasienter (27 pasienter som var behandlingsnaive i ProLon1 og 35 pasienter som var behandlingsnaive i ProLon2) behandlet med monoterapi med lonafarnib, og data fra matchede, ubehandlede pasienter i en separat kohort med naturlig historikk.

Gjennomsnittlig levetid for HGPS-pasienter behandlet med lonafarnib økte med gjennomsnittlig 0,44 til 0,47 år (henholdsvis uten og med justering for alder ved behandlingsstart) i de 3 første årene med oppfølging. På grunn av at de tilgjengelige dataene er så usikre, kan dette imidlertid være så lite som 2,4 måneder.

Ved siste oppfølgingstidspunkt (dvs. 1. august 2021) økte gjennomsnittlig levetid for HGPS-pasienter behandlet med lonafarnib med gjennomsnittlig 4,3 år. På grunn av den begrensede informasjonen i datasettene kan dette være så lite som 2,6 år. Resultatene for siste oppfølgingstidspunkt skal tolkes med en viss forsiktighet siden pasientene gjennomgikk flere (potensielt fordelaktige) behandlinger.

Sammendraget av analysen av overlevelse er gitt i tabell 4.

Tabell 4: Sammendrag av analysen av overlevelse for pasienter med Hutchinson-Gilfords progeria syndrom (behandling med lonafarnib kontra ekstern kohort med naturlig historikk)

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

KI = konfidensintervall, P1 = ProLon1, P2 = ProLon2, RMST = begrenset gjennomsnittlig overlevelsestid

Det var 27 pasienter i ProLon1 og 35 pasienter i ProLon2.

* Estimerer er basert på følgende sammensetning: For hver lonafarnib-pasient ble det valgt ut en match som var en tilfeldig ubehandlet pasient av samme kjønn og som var fra samme kontinent. Lonafarnib-pasienter ble satt sammen sekvensielt fra lonafarnib-pasienten med høyest alder ved start, til den yngste. Alder ved behandlingsstart av den ubehandlede pasienten i et sammensatt par ble satt til alderen for lonafarnib-pasienten. Hvis den ubehandlede pasienten i et sammensatt par hadde lengre oppfølging enn den lonafarnib-behandlede pasienten, ble denne oppfølgingen sensurert til lengden på oppfølgingen av den lonafarnib-behandlede pasienten. Regresjonsanalysen for RMST og Cox proporsjonal hasardregresjon for «hazard ratio» hadde kjønn og kontinent som stratifiseringsfaktorer og alder ved behandlingsstart som kovariat.

Dette legemidlet har blitt godkjent på «særskilt grunnlag». Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for referansepreparatet på grunn av lav sykdomsinsidens. Det europeiske legemiddelbyrået vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet. Denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet har ikke blitt vurdert. Lonafernib absorberes via munnen. Mediantiden til maksimal konsentrasjon ($t_{\max}$) var 2 til 4 timer. Etter administrering av flere doser av lonafernib (100 mg to ganger daglig i 5 dager) hos friske frivillige, var gjennomsnittlig maksimal konsentrasjon 964 ng/ml, observert ved en median tid på 4 timer (i området 2 til 5 timer).

Hos friske frivillige ble eksponeringen etter én enkelt oral dose på 75 mg lonafernib tatt som en intakt kapsel, sammenlignet med eksponeringen etter én enkelt oral dose med kapselinnholdet til 75 mg lonafernib blandet med appelsinjuice, most banan, yoghurt eller semulegrøt (for instruksjoner om blanding av kapselinnholdet med appelsinjuice, most banan, yoghurt og semulegrøt se pkt. 6.6). Etter blanding ble det sett at lonafernib-eksponeringen ble redusert eller økt som angitt i tabell 5.

Tabell 5: Effekt på lonafernib-eksponeringen når kapselinnholdet blandes med mat

Bløt mat	$C_{\max}$	AUC
Appelsinjuice	↓9 %	↓8 %
Most banan	↓11 %	↓7 %
Semulegrøt	↑7 %	↓9 %
Yoghurt	↑4 %	↓12 %

↑ = økning, ↓ = reduksjon, AUC = areal under konsentrasjonskurven, $C_{\max}$ = maksimal observert konsentrasjon

Hos friske frivillige ble absorpsjonen av lonafernib redusert med mat etter én enkelt oral dose på 100 mg lonafernib, og den relative orale biotilgjengeligheten ved inntak av mat sammenlignet med faste var henholdsvis 48 % og 77 %, basert på $C_{\max}$ og AUC. Administrering av flere doser av lonafernib sammen med mat hos friske voksne pasienter hadde ingen signifikant effekt på biotilgjengeligheten, og resulterte i lavere variasjon mellom pasientene (~16 %).

Hos friske frivillige er akkumuleringsraten estimert til 4,46 for $AUC_{\text{TAU}}/AUC_{0-12}$ og 3,36 for $C_{\max}$.

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

Distribusjon

In vitro plasmaproteinbinding av lonafernib var ≥ 99 % over området for konsentrasjon på 0,5 til 40,0 mikrogram/ml. Forholdet for blod til plasma var 0,992 til 1,56.

Lonafernib viser en tidsavhengig farmakokinetikk. En sammenligning av studier hos friske voksne frivillige med en enkeltdose på 75 mg lonafernib til 75 mg lonafernib to ganger daglig i 5 dager, viser at det tilsynelatende distribusjonsvolumet til lonafernib reduseres med 60 % (henholdsvis 242 l og 97,4 l) etter flere doser av lonafernib i 5 dager.

Biotransformasjon

Mye av metabolismen til lonafernib skjer via leveren. Lonafernib utgjorde 50 % til 57 % av den profilerte radioaktiviteten til plasmaet. Total plasmagjenopprettelse for de to metabolittene som er av interesse: HM17 (15,1 %) og HM21 (13,9 %), derfor ble totalt 79 % til 86 % av plasmaradioaktiviteten gjenvunnet. De vanlige metabolske forløpene inkluderte oksidasjon, dehydrogenering og kombinasjoner av disse to prosessene. De fleste av metabolittene var et resultat av strukturelle endringer i de vedhengende piperidinringenes region i lonafernib.

HM21 er en farmakologisk aktiv metabolitt. Etter oral administrering av 100 mg lonafernib to ganger daglig i 5 dager har HM21 en maksimal plasmakonsentrasjon på 94,8 ng/ml etter ca. 4 timer (område: 3 til 6), med en AUC_{TAU} på 864 ng·t/ml. Etter oral administrering av 75 mg lonafernib to ganger

daglig i 5 dager har HM21 en maksimal plasmakonsentrasjon på 82,1 ng/ml etter ca. 3 timer (område: 3 til 5), med en AUC_{TAU} på 767 ng·t/ml.

In vitro metabolismestudier indikerer at det er CYP3A4 og CYP3A5 som hovedsakelig er ansvarlige for den oksidative metabolismen av lonafarnib, og at lonafarnib er et *in vivo*-sensitivt CYP3A4-substrat.

21 metabolitter ble karakterisert/identifisert i urin og avføring. Ingen enkelt metabolitt som ikke var karakterisert utgjorde mer enn 5 % av dosen.

Transportører

Basert på *in vitro*-dataene er lonafarnib mest sannsynlig et substrat for P-glykoprotein og ikke et substrat for BCRP, OCT1, OATP1B1 og OATP1B3.

Eliminasjon

En ¹⁴C- absorpsjons-, metabolisme- og utskillelsesstudie utført på friske frivillige etter enkeltdoseadministrasjon av lonafarnib, viste at legemiddelavledet radioaktivitet primært ble skilt ut via avføring. Gjennomsnittlig kumulativ utskillelse av radioaktivitet var 61 % i avføring og mindre enn 1 % i urin i opptil 24 timer etter dosen (total gjenopprettelse var ~62 % i den store balansestudien).

Lonafarnib viser en tidsavhengig farmakokinetikk. Sammenligning av studier hos friske voksne frivillige med en enkeltdose 75 mg lonafarnib til 75 mg lonafarnib to ganger daglig i 5 dager, viser at lonafarnib-clearance ble redusert med 75 % (henholdsvis 48,2 l/t og 12,1 l/t) og t_{1/2} økte med 60 % (henholdsvis 3,5 timer kontra 5,6 timer) etter flere doser lonafarnib i 5 dager.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Lonafarnib er ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Samtidig administrering av én enkelt oral dose på 50 mg lonafarnib (kombinert med én enkelt oral dose på 100 mg ritonavir) hos pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon, viste en lignende eksponering for lonafarnib i forhold til den matchede normale kontrollgruppen (normal leverfunksjon). Disse utfallene indikerer at ingen dosejusteringer er nødvendige hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2). Lonafarnib er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3) på grunn av det forutsette problemet med sikkerhet i forhold til dekompensasjon, på grunn av risikoen for diaré (se pkt. 4.4 og 4.8). Lonafarnib (og mest sannsynlig HM21) metaboliseres i stor grad i leveren. Derfor vil redusert leverfunksjon mest sannsynlig føre til økt eksponering for lonafarnib (effekten på HM21 er ukjent) (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Lonafarnib er ikke studert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4). Lonafarnib og HM21 utskilles kun i begrenset grad via urin. Derfor forventes det ikke at nedsatt nyrefunksjon vil påvirke eksponeringen for lonafarnib og HM21.

Kjønn

Etter en enkelt oral dose på 100 mg lonafarnib hos friske frivillige, tyder farmakokinetiske data på at eksponeringen for lonafarnib (AUC_{0-inf}) er høyere hos kvinnelige pasienter (44 % høyere) sammenlignet med mannlige pasienter. Kjønn hadde mindre effekt (26 %) på C_{max} sammenlignet med AUC_{0-inf}.

Alder

Hos friske frivillige, etter en enkelt oral dose på 100 mg lonafarnib, viser farmakokinetiske data at lonafarnib-eksponeringen (AUC_{0-inf}) er høyere hos eldre personer (59 % høyere hos de som er 65 år

eller eldre) sammenlignet med yngre personer i alderen 18 til 45 år. Alder hadde mindre effekt (27 %) på $C_{\max}$ sammenlignet med $AUC_{0-\infty}$.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Lonafarnib hadde ingen effekt på QT- eller QTc-intervallet hos marsvin, og det ble ikke observert noen endringer i elektrokardiogram (EKG) hos aper. Lonafarnib ga små og isolerte effekter på QT-intervallet til EKG hos rotter ved estimerte eksponeringer som lignet det som er sett hos mennesker.

Et nivå for ingen observerte skadelige effekter (NOAEL) kunne ikke fastsettes i studier på aper som hadde varighet på opptil 1 år. Systemisk toksisitet ble observert i toksisitetsstudier på 3 måneder og 1 år på rotter og aper, etter gjentatt oral administrering av lonafarnib i doser på henholdsvis ≥ 30 og ≥ 10 mg/kg/dag, som tilsvarte eksponeringer som er lavere enn det som er sett hos pasienter. Toksisitetsfunn omfattet benmargssuppresjon, testikulær toksisitet og lymfoid toksisitet hos rotter og aper, nyreforandringer hos rotter (vakuolisering, mineralisering og nekrose av den indre nyremargen) og diaré og elektoretinografiske forandringer hos aper. I en toksisitetsstudie over 3 måneder på aper ble akutt morbiditet på grunn av blødninger i flere organer observert hos et lite antall aper som ble administrert 60 mg/kg/dag, tilsvarende de eksponeringene som ligner det som er sett hos mennesker (ved 150 mg/m² to ganger daglig). I toksisitetsstudier på aper ble det observert okulære funn av nekrose i enkeltcellers retinale fotoreseptorer ved ≥ 40 mg/kg/dag. I en oppfølgingsstudie på 3 måneder ble endringer i elektoretinografi notert ved ≥ 15 mg/kg/dag, inkludert betydelige endringer i skotopisk amplitude ved 60 mg/kg/dag, noe som indikerer stavcelleforstyrrelser og dårligere nattsyn. NOAEL for okulær toksisitet for lonafarnib ble ansett til å være 20 mg/kg/dag, tilsvarende de eksponeringene som ligner de som er sett hos mennesker (ved 150 mg/m² to ganger daglig).

Lonafarnib økte tap før og etter implantasjon, og reduserte antall levende fostre hos hunnrotter ved doser ≥ 30 mg/kg/dag. Det ble også observert lavere kroppsvekt hos mor og lavere kroppsvekt hos fosteret ved dette dosenivået. NOAEL for maternell toksisitet og F1-kull ble ansett som 10 mg/kg/dag, med et estimert eksponeringsnivå som var lavere enn det som er sett hos mennesker ved 150 mg/m² to ganger daglig.

Det ble observert toksisitet i befruktningsorganer hos hannrotter og aper, inkludert lavere testikkel- og bitestikkelvekt, aspermi, endret spermatogenese og spermatogonalt avfall hos hannrotter ved ≥ 90 mg/kg/dag, og lavere testikkelvekt hos hannaper ved den laveste testede dosen på 10 mg/kg/dag. NOAEL eller den laveste testede dosen for disse bivirkningene tilsvarer eksponeringsnivåer som er lavere enn det som er sett hos mennesker ved 150 mg/m² to ganger daglig.

Lonafarnib viste teratogent potensial ved klinisk relevante eksponeringer hos kaniner i fravær av maternell toksisitet, med økt forekomst av misdannelser og variasjoner i fosterets skjelettutvikling observert ved den laveste testede dosen på 10 mg/kg/dag, tilsvarende et eksponeringsnivå som var lavere enn det som er sett hos mennesker ved 150 mg/m² to ganger daglig. Maternal toksisitet ble observert ved ≥ 40 mg/kg/dag, og både maternal og embryoføtal toksisitet, inkludert abort, misfarget urin, kroppsvektnedgang, økt postimplantasjonstap og redusert føtal kroppsvekt ble observert ved 120 mg/kg/dag, noe som tilsvarer eksponeringer som er større enn de som er sett hos mennesker (henholdsvis ~ 2 og 25 ganger menneskelig eksponering ved 150 mg/m² to ganger daglig). Hos rotter hadde lonafarnib ingen negative effekter på F1- og F2-generasjoner i en pre- og postnatal utviklingsstudie. Lonafarnib skilles ut i melk etter oral administrering til diegivende rotter, med et gjennomsnittlig melke-/plasmakonsentrasjonsforhold på 1,5 etter 12 timer.

Totalt sett er ikke lonafarnib en genotoksisk bekymring basert på resultater fra *in vitro*-tester, inkludert bakterielle reverserte mutasjonsanalyser, og en avviksanalyse for kromosomer som bruker humane perifere blodlymfocytter. I *in vivo*-analysen av mikronukleus av museben var ikke lonafarnib genotoksisk ved doser opp til 50 og 60 mg/kg/dag (intraperitoneal injeksjon) hos henholdsvis hann- og hunnmus. Disse dosenivåene er imidlertid lavere enn den klinisk relevante dosen.

Det karsinogene potensialet til lonafarnib er ikke studert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kapselinnhold

Povidon
Poloksamer
Krysskarmellosenatrium
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Kapselskall

Gelatin (E 171)
Titandioksid
Jernoksid, gult (E 172)
Jernoksid, rødt (E 172) (kun kapsler på 75 mg)
Solsikkelecitin (E 322)

Sort blekk

Skjellakk
Jernoksid, sort (E 172)
Propylenglykol
Ammoniakkoppløsning
Kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i ytteremballasjen. Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-flaske som er induksjonsforseglet og har et lokk i polypropylen, som inneholder tørkemiddel i en beholder og kapsler. Pakningsstørrelse på 30 harde kapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pasienter som ikke klarer å svelge kapslene hele

Hvis kapslene ikke kan svelges hele, kan kapslene åpnes og innholdet i kapselen kan blandes med appelsinjuice, most banan, yoghurt eller semulegrøt. Kapselinnholdet **skal ikke** blandes med **eplemos, peanøttsmør eller havregrøt**.

Trinn 1: Ved blanding med appelsinjuice skal du bruke et rent medisinerbeger og måle opp enten 5 ml eller 10 ml appelsinjuice. Du kan velge å bruke 5 ml eller 10 ml appelsinjuice.

Hvis du blander med bløt mat, skal du måle opp enten 1 eller 2 fulle teskjeer med most banan, yoghurt eller semulegrøt. Du kan velge å bruke 1 eller 2 fulle teskjeer med most banan, yoghurt eller semulegrøt.

Trinn 2: Ha appelsinjuicen, den moste bananen, yoghurten eller semulegrøten målt opp i **trinn 1** i et rent beger.

Trinn 3: Hold en kapsel over begeret som inneholder appelsinjuicen, den moste bananen, yoghurten eller semulegrøten. Hold kapselen mellom tommelen og pekefingeren, på begge sider. Vri forsiktig og trekk kapselen fra hverandre.

Trinn 4: Tøm innholdet i kapselen i begeret som inneholder appelsinjuicen, den moste bananen, yoghurten eller semulegrøten.

Trinn 5: Bruk en ren skje, og bland kapselinnholdet og appelsinjuicen, den moste bananen, yoghurten eller semulegrøten godt. Hvis bare 1 kapsel skal tas, hopper du til **trinn 7**. Hvis 2 kapsler skal tas fortsett til **trinn 6**.

Trinn 6: Hvis 2 kapsler skal tas må du gjenta trinn 1 til 5 for den andre kapselen. Når du er ferdig må du gå til **trinn 7, 8 og 9**.

Trinn 7: Ta hele blandingen sammen med mat innen ca. 10 minutter etter tilberedning. Hver dose må blandes og inntas innen 10 minutter. Blandingen skal kun tilberedes på tidspunktet den skal inntas.

Trinn 8: Ved bruk av appelsinjuice, skal du skylle medisinerbegeret som ble brukt til å måle appelsinjuicen, og fylle det med 5 ml vann for hver kapsel som ble blandet med appelsinjuice. Ved bruk av bløt mat skal du fylle et rent medisinerbeger med 5 ml vann for hver kapsel som ble blandet med most banan, yoghurt eller semulegrøt.

Trinn 9: Hell vannet målt opp i **trinn 8** i begeret som ble brukt til å blande Zokinvy og appelsinjuice eller bløt mat. Virvle vannet forsiktig rundt i begeret. Drikk vannet.

Pasienter som krever en redusert daglig dose av Zokinvy

Trinn 1: Ved blanding med appelsinjuice skal du bruke et rent medisinerbeger og måle opp 10 ml appelsinjuice. Ved blanding med myk mat skal du måle opp 2 fulle teskjeer med most banan, yoghurt eller semulegrøt.

Trinn 2: Ha appelsinjuicen, den moste bananen, yoghurten eller semulegrøten målt i **trinn 1** i et rent beger slik at den kan blandes.

Trinn 3: Hold enten en kapsel med 75 mg eller 50 mg over begeret som inneholder appelsinjuicen, den moste bananen, yoghurten eller semulegrøten, avhengig av legens instruksjoner. Hold kapselen mellom tommelen og pekefingeren, på begge sider. Vri forsiktig og trekk kapselen fra hverandre.

Trinn 4: Tøm innholdet i kapselen i begeret som inneholder appelsinjuicen, den moste bananen, yoghurten eller semulegrøten.

Trinn 5: Bruk en ren skje, og bland kapselinnholdet og appelsinjuicen, den moste bananen, yoghurten eller semulegrøten godt.

Trinn 6: Ha halvparten av blandingen fra blandingsbegeret over i et rent medisinerbeger (5 ml av blandingen med appelsinjuice eller 1 teskje av blandingen med bløt mat).

Trinn 7: Ta blandingen på 5 ml eller 1 teskje sammen med mat og innen ca. 10 minutter etter tilberedning. Hver dose må blandes og inntas innen 10 minutter. Blandingen skal kun tilberedes på tidspunktet den skal inntas.

Trinn 8: Fyll medisinerbegeret som ble brukt til å konsumere blandingen med 5 ml vann.

Trinn 9: Virvle vannet forsiktig rundt i medisinerbegeret. Drikk vannet.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Zokinvy 50 mg harde kapsler

EU/1/22/1660/001

Zokinvy 75 mg harde kapsler

EU/1/22/1660/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første autorisasjon: 18. juli 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelbyrået <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV
BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON
FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency)
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjennelse gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PASS – Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: For å ytterligere kunne karakterisere sikkerheten, effektiviteten og helserelatert livskvalitet av Zokinvy hos pasienter med Hutchinson-Gilfords progeria syndrom og progeroide laminopatier med mangelfull prosessering, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene av en prospektiv observasjonsstudie av kohorter basert på et register.	Årlige studierapporter sendes sammen med den årlige vurderingen

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG (ZOKINVY 50 mg)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zokinvy 50 mg harde kapsler
lonafarnib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 50 mg lonafarnib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tørkemidlet må ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i ytteremballasjen. Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1660/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Zokinvy 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

ETIKETT PÅ FLASKEN (ZOKINVY 50 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zokinvy 50 mg harde kapsler
lonafarnib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 50 mg lonafarnib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tørkemidlet må ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i ytteremballasjen. Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1660/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG (ZOKINVY 75 mg)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zokinvy 75 mg harde kapsler
lonafarnib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 75 mg lonafarnib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tørkemidlet må ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i ytteremballasjen. Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1660/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Zokinvy 75 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

ETIKETT PÅ FLASKEN (75 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zokinvy 75 mg harde kapsler
lonafarnib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 75 mg lonafarnib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tørkemidlet må ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i ytteremballasjen. Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1660/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Zokinvy 50 mg harde kapsler

Zokinvy 75 mg harde kapsler

lonafarnib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zokinvy er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zokinvy
3. Hvordan du bruker Zokinvy
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zokinvy
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zokinvy er og hva det brukes mot

Hva Zokinvy er

Zokinvy inneholder virkestoffet lonafarnib.

Hva Zokinvy brukes mot

Dette legemidlet brukes til å behandle pasienter som er 12 måneder og eldre som har følgende sjeldne lidelser:

- Hutchinson-Gilfords progeria syndrom
- Progeroide laminopatier med mangelfull prosessering

Sykdommene er forårsaket av endringer i gener som er nødvendige for å lage visse proteiner. Normale versjoner av disse proteinene bidrar til å bevare cellenes styrke og stabilitet. De endrede genene forårsaker imidlertid en opphoping av skadelige former av proteinene som kalles progerin, eller proteiner som ligner på progerin. Disse skadelige proteinene fører til celledskader som ligner aldringseffekten.

Hvordan Zokinvy fungerer

Zokinvy hjelper til med å redusere opphopingen av det skadelige progerinet eller proteinene som ligner på progerin.

2. Hva du må vite før du bruker Zokinvy

Bruk ikke Zokinvy

- dersom du er allergisk overfor lonafarnib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- sammen med legemidler kjent som sterke CYP3A-hemmere (disse kan redusere nedbrytningen av Zokinvy i kroppen og føre til flere bivirkninger. Se «Andre legemidler og Zokinvy» nedenfor).
- sammen med legemidlet midazolam
- sammen med legemidlene atorvastatin, lovastatin, simvastatin
- dersom du har alvorlig nedsatt leverfunksjon

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Zokinvy.

Informér legen omgående hvis du:

- har hatt forlenget QTc-intervall eller andre unormale hjerteslag, langsomme hjerteslag eller lave nivåer av magnesium eller kalium (se avsnitt 4).
- er eldre enn 10 år. Behandlingens utfall kan variere avhengig av alderen du begynner å ta Zokinvy.
- har vedvarende oppkast eller diaré, og langvarig mangel på appetitt eller vekttap (se avsnitt 4).
- begynner å ta medisinen loperamid som motvirker diaré. Interaksjonen mellom Zokinvy og loperamid gjør at det er viktig for legen din å gi doseringsveiledning og overvåke bruken av legemidlet.
- skal ha en operasjon. Du må ikke bruke midazolam, et legemiddel som vanligvis brukes under operasjoner, sammen med Zokinvy. Legen din kan gi instruksjoner i dette tilfellet.
- blodprøver viser økte nivåer av leverenzymene. Legen skal overvåke leverfunksjonen din mens du tar dette legemidlet.
- utvikler symptomer på nyreproblemer. Legen skal overvåke nyrefunksjonen din mens du tar dette legemidlet.
- opplever nye synsendringer. Legen skal overvåke synet og øyehelsen din mens du tar dette legemidlet.
- tar et legemiddel som er en moderat eller sterk «CYP3A-induser». Slike legemidler skal unngås (se «Andre legemidler og Zokinvy» nedenfor).
- tar et legemiddel som er en moderat «CYP3A-hemmer». Det må utvises forsiktighet når Zokinvy legges til et eksisterende behandlingsregime med slike legemidler (se «Andre legemidler og Zokinvy» nedenfor).
- har en kjent dysfunksjonell polymorfisme i CYP3A4.
- har et progeroid syndrom som er forårsaket av en mutasjon i et annet gen enn *LMNA* eller *ZMPSTE24*, og ikke forårsaker en opphoping av de skadelige proteinene som kalles progerin eller progerinlignende proteiner. Det forventes ikke at Zokinvy er effektivt mot disse typene progeroide syndromer. Eksempler på progeroide syndromer som Zokinvy ikke forventes å være effektiv mot, omfatter Werners syndrom, Blooms syndrom, Rothmund–Thomson syndrom, Cockaynes syndrom, xeroderma pigmentosum, trichothiodystrofi og ataxia-telangiectasia.

Under behandling med Zokinvy

- dersom du besvimer (tap av bevissthet) eller opplever uregelmessige hjerteslag mens du bruker dette legemidlet, skal du ta kontakt med legen umiddelbart, ettersom dette kan være et tegn på en alvorlig hjertesykdom. Forlenget QT-intervall eller uregelmessige hjerteslag kan føre til plutselig dødsfall.

Overvåking under behandling med Zokinvy

Det vil bli utført regelmessige laborietester, inkludert blodprøver, under behandlingen. Disse testene vil overvåke elektrolyttene i kroppen (kalium, magnesium). Disse er viktige for hjertets funksjon.

Hjertefrekvensen vil også bli sjekket ved hjelp av en maskin som måler elektrisk aktivitet i hjertet (en test kalt «EKG»).

Barn

Ikke gi dette legemidlet til barn under 12 måneder ettersom det ikke har blitt studert i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Zokinvy

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller planlegger å bruke andre legemidler.

Noen legemidler kan interagere med Zokinvy når de tas sammen. Følgende legemidler **må ikke tas** sammen med Zokinvy:

- legemidler som er sterke CYP3A-hemmere (de kan redusere nedbrytningen av Zokinvy i kroppen, noe som kan føre til flere bivirkninger. Snakk med apoteket eller legen hvis noen av de andre legemidlene dine er av denne typen).
- midazolam (brukes for å behandle anfall og ved kirurgiske prosedyrer - informer legen din om at du tar Zokinvy hvis du planlegger en operasjon)
- atorvastatin, lovastatin eller simvastatin (brukes for å senke kolesterolet i blodet)

Følgende legemidler **krever forsiktighet** når de tas sammen med Zokinvy:

- legemidler som er moderate CYP3A-hemmere (det krever forsiktighet å legge Zokinvy til en eksisterende behandling med denne typen legemidler. Spør på apoteket eller legen din om noen av de andre legemidlene dine er av denne typen). Hvis du allerede tar denne typen legemiddel, kan legen din redusere startdosen av Zokinvy.
- legemidler som er sterke, moderate eller svake CYP3A-indusere (de kan øke nedbrytningen av Zokinvy i kroppen, og føre til at legemidlet blir mindre effektivt. Snakk med apoteket eller legen hvis noen av de andre medisinene dine er av denne typen)
- loperamid (til behandling av diaré). Dosen av loperamid skal ikke overstige 1 mg per dag. Barn under 2 år skal ikke ta loperamid.
- metformin (til behandling av diabetes type 2).
- legemidler som er et CYP2C19-substrat (snakk med apoteket eller legen hvis noen av de andre medisinene dine er av denne typen). Hvis du må ta et CYP2C19-substrat, kan det hende legen din må justere dosen av CYP2C19-substratet og overvåke bivirkningene dine tettere.
- Johannesurt eller produkter som inneholder Johannesurt (et urtemedisin som brukes til behandling av lett depresjon)
- legemidler som er P-glykoproteinsubstrater (snakk med apoteket eller legen hvis noen av de andre medisinene dine er av denne typen). Hvis du må ta et P-glykoproteinsubstrat, kan det hende legen din må justere dosen av P-glykoproteinsubstrat og overvåke bivirkningene dine tettere.
- legemidler som er OCT1-substrater (snakk med apoteket eller legen hvis noen av de andre medisinene dine er av denne typen)
- prevensjonsmidler som tas gjennom munnen
- legemidler som tilhører gruppen antiarytmika (f.eks. amiodaron, disopyramid, prokainamid, kinidin og sotalol)
- andre legemidler som kan påvirke hjertet (f.eks. klorokin, halofantrin, klaritromycin, haloperidol, metadon, moksifloksacin)

Inntak av Zokinvy sammen med mat og drikke

Ikke ta Zokinvy med mat eller drikke som inneholder grapefrukt, tranebær, granatepler eller bitterappelsin (som appelsinmarmelade). Mat eller drikke som inneholder disse fruktene kan øke bivirkningene av Zokinvy.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Zokinvy er ikke testet hos gravide kvinner.

Zokinvy anbefales ikke under graviditet.

Fertile kvinner må bruke effektiv prevensjon mens de tar Zokinvy, og i minst 1 uke etter siste dose. Menn med kvinnelige fertile partnere må bruke effektiv prevensjon mens de tar Zokinvy, og i minst 3 måneder etter siste dose. Legg til en barriere som prevensjonsmetode hvis systemiske steroider brukes som prevensjon.

Det er ikke kjent om Zokinvy skilles ut i morsmelk, og det kan påvirke en baby som ammes. Hvis du ønsker å amme må du først diskutere fordelene og mulige risikoer ved å gjøre det eller å slutte, med Zokinvy med legen din.

Det er ennå ikke kjent om dette legemidlet påvirker fertiliteten hos menn eller kvinner.

Kjøring og bruk av maskiner

Zokinvy har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Man kan oppleve tretthet (utmattelse, fatigue) etter administrering av Zokinvy.

Zokinvy inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Zokinvy

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

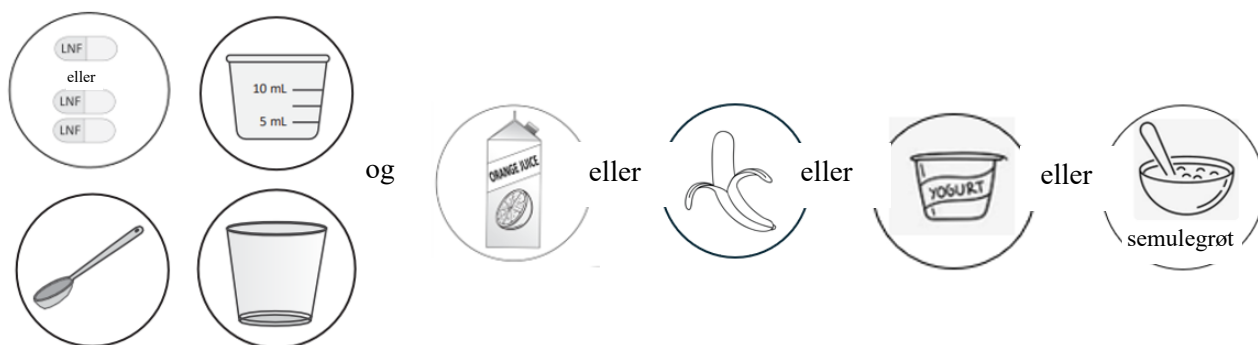
- Zokinvy tas som 1 eller 2 kapsler to ganger daglig sammen med mat, med omtrent 12 timers mellomrom (morgen og kveld). Dosen av Zokinvy er basert på høyde og vekt.
- Legen finner riktig startdose av Zokinvy for deg. Dette kan innebære å ta kapsler med forskjellige styrker for å måle opp riktig mengde. Etter behandling i 4 måneder med Zokinvy, kan legen øke dosen.
- Sørg for at du vet hvor mange kapsler du trenger å ta i hver dose, og styrken på hver kapsel du trenger. Be legen, apoteket eller sykepleieren om å skrive det ned (inkludert fargen på kapselen(e) som skal tas for hver dose).
- Ta kapslene sammen med mat, og skyll dem ned med nok vann til at du klarer å svelge dem. Å ta Zokinvy sammen med mat kan bidra til å redusere bivirkninger.

Dersom du ikke kan svelge en Zokinvy-kapsel hel

- Hvis du ikke kan svelge en hel kapsel med Zokinvy må du bruke følgende instruksjoner for å blande kapselinnholdet med appelsinjuice, most banan, yoghurt eller semulegrøt. Kapselinnholdet **skal ikke** blandes med **eplemos, peanøttsmør eller havregrøt**.

Hva du trenger for å blande Zokinvy med appelsinjuice, most banan, yoghurt eller semulegrøt

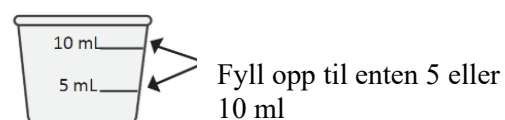
- Bland en ny dose Zokinvy ved hvert bruk.
- Sett riktig antall Zokinvy-kapsler til side for dosen. Plasser kapselen eller kapslene på en ren flat overflate.
- Bruk kun appelsinjuice, most banan, yoghurt eller semulegrøt. Ikke bruk annen mat til å blande Zokinvy.
- Ved blanding med appelsinjuice: et rent medisinsbeger med målenivåer på 5 og 10 ml **ELLER** ved blanding med most banan, yoghurt eller semulegrøt: en ren teskje.
- Et rent beger for hver kapsel med Zokinvy som skal blandes.
- En ren skje for å røre sammen blandingen.



Hvordan blande Zokinvy med appelsinjuice, most banan, yoghurt eller semulegrøt

Trinn 1 (figur A):

- Ved blanding med appelsinjuice, skal du bruke et rent medisnbeger og måle opp enten 5 ml eller 10 ml appelsinjuice.
- Ved blanding med bløt mat, skal du måle opp enten 1 eller 2 fulle teskjeer med most banan, yoghurt eller semulegrøt.
- Du kan velge å bruke 5 ml eller 10 ml appelsinjuice ELLER 1 eller 2 teskjeer med most banan, yoghurt eller semulegrøt.



ELLER

Bruk 1 eller 2 fulle teskjeer med most banan, yoghurt eller semulegrøt



Trinn 2:

Ha appelsinjuicen, den moste bananen, yoghurten eller semulegrøten målt opp i **trinn 1** i et rent beger.

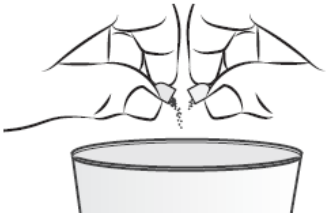
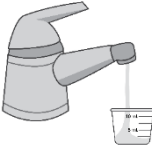
5 eller 10 ml
appelsinjuice

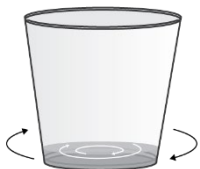


ELLER

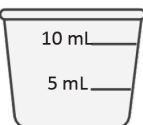
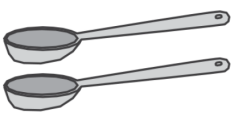
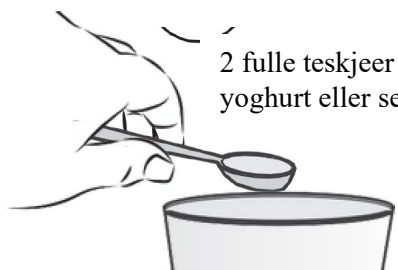
1 eller 2 fulle teskjeer med most banan, yoghurt eller semulegrøt

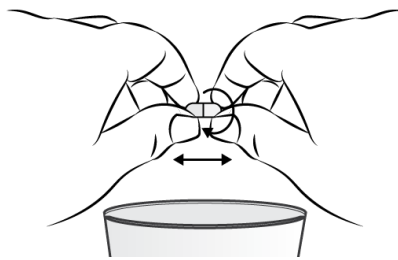
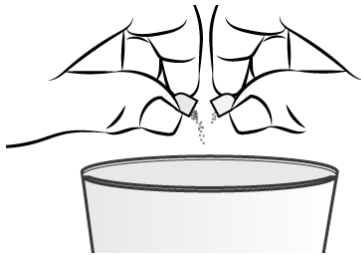
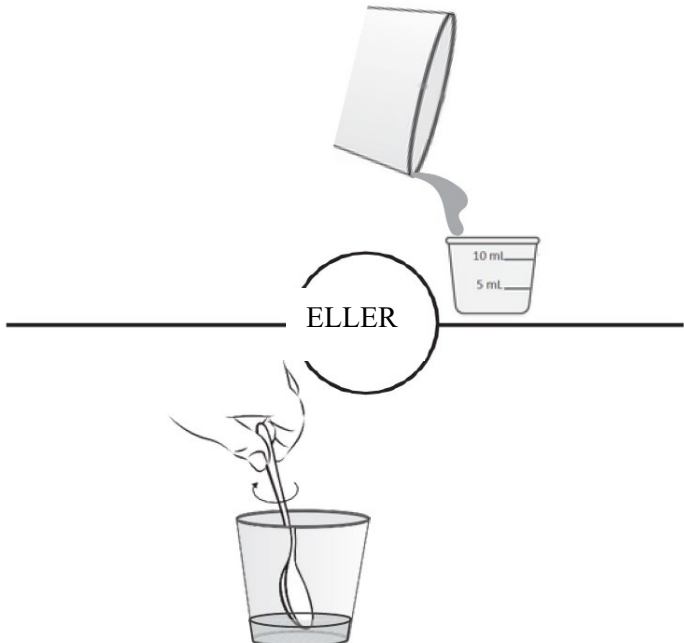


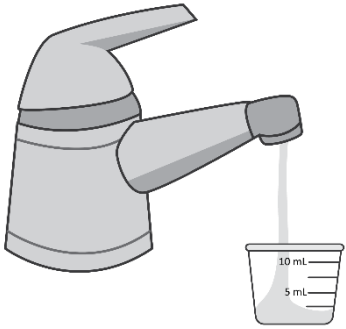
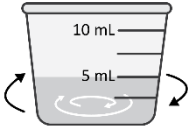
Trinn 3: • Hold en kapsel med Zokinvy over begeret som inneholder appelsinjuicen, den moste bananen, yoghurten eller semulegrøten. • Hold kapselen mellom tommelen og pekefingeren, på begge sider. • Vri forsiktig og trekk kapselen fra hverandre.	
Trinn 4: Tøm alt innholdet i kapselen i begeret som inneholder appelsinjuicen, den moste bananen, yoghurten eller semulegrøten.	
Trinn 5: • Bruk en ren skje, og bland kapselinnholdet og appelsinjuicen, den moste bananen, yoghurten eller semulegrøten godt. • Hvis bare 1 kapsel skal tas, hopper du til trinn 7. • Hvis 2 kapsler skal tas, fortsett til trinn 6.	
Trinn 6: • Hvis 2 kapsler skal tas må du gjenta trinn 1 til 5 for den andre kapselen. • Når den andre kapselen er blandet – kan de 2 porsjonene enten kombineres i et enkelt beger eller forbli i 2 separate begre. • Når du er ferdig må du gå til trinn 7, 8 og 9.	
Trinn 7: Ta hele blandingen med Zokinvy: • med mat. • innen ca. 10 minutter etter tilberedningen. Hver dose må blandes og inntas innen 10 minutter. Blandingen skal kun tilberedes på tidspunktet den skal inntas.	TAS INNEN 
Trinn 8: Ved bruk av appelsinjuice skal du skylle medisinbegeret som ble brukt til å måle appelsinjuicen, og fylle det med 5 ml vann for hver kapsel som ble blandet med appelsinjuice.	

Ved bruk av bløt mat skal du fylle et rent medisinbeger med 5 ml vann for hver kapsel som ble blandet med most banan, yoghurt eller semulegrøt.	
Trinn 9: - Hell vannet målt opp i trinn 8 i begeret som ble brukt til å blande Zokinvy og appelsinjuice, most banan, yoghurt eller semulegrøt (a). - Virvle vannet forsiktig rundt i begeret (b). Drikk vannet.	(a)  (b) 

Dersom du har behov for en lavere dose av Zokinvy

Trinn 1: Ved blanding med appelsinjuice skal du bruke et rent medisinbeger og måle opp 10 ml appelsinjuice. Ved blanding med bløt mat skal du måle opp 2 fulle teskjeer med most banan, yoghurt eller smulegrøt.	 10 ml 5 ml Fyll opp til 10 ml med appelsinjuice ELLER  Bruk 2 fulle teskjeer med most banan, yoghurt eller smulegrøt
Trinn 2: Ha appelsinjuicen, den moste bananen, yoghurten eller semulegrøten målt i trinn 1 i et rent beger slik at den kan blandes.	10 ml med appelsinjuice  ELLER  2 fulle teskjeer med most banan, yoghurt eller semulegrøt

Trinn 3: • Hold enten en kapsel med Zokinvy 75 mg eller 50 mg over begeret som inneholder appelsinjuicen, den moste bananen, yoghurten eller semulegrøten, avhengig av legens instruksjoner. • Hold kapselen mellom tommelen og pekefingeren, på begge sider. • Vri forsiktig og trekk kapselen fra hverandre.	
Trinn 4: • Tøm alt innholdet i kapselen i begeret som inneholder appelsinjuicen, den moste bananen, yoghurten eller semulegrøten.	
Trinn 5: Bruk en ren skje, og bland kapselinnholdet og appelsinjuicen, den moste bananen, yoghurten eller semulegrøten godt.	
Trinn 6: Ha halvparten av blandingen fra blandingsbegeret over i et rent medisinsbeger (5 ml fra blandingen med appelsinjuice eller 1 teskje fra blandingen med bløt mat).	

Trinn 7: Ta blandingen på 5 ml eller 1 full teskje fra medisinerbegeret: • med mat • innen ca. 10 minutter etter tilberedningen Hver dose må blandes og inntas innen 10 minutter. Blandingen skal kun tilberedes på tidspunktet den skal inntas.	TAS INNEN 
Trinn 8: Fyll medisinerbegeret som ble brukt til å innta blandingen med 5 ml vann.	
Trinn 9: Virvle vannet forsiktig rundt i medisinerbegeret. Drikk vannet.	

Drikk mye vann mens du tar Zokinvy

Det er viktig å drikke mye vann og andre væsker mens du tar Zokinvy. Dette kan bidra til å redusere problemer knyttet til diaré eller oppkast.

Snakk med legen om hvilken mengde vann eller andre væsker du skal drikke hver dag.

Legen kommer til å deg hvilke væsker du kan drikke for å sikre at du får i deg riktig mengde væske hver dag.

Ikke spis mat eller drikk juice som inneholder grapefrukt, tranebær, granatepler eller bitterappelsin (kjent som sure appelsiner eller Seville-appelsiner).

Dersom du tar for mye av Zokinvy

Hvis du tar flere kapsler enn du burde, må du slutte å ta legemidlet og kontakte legen.

Dersom du har glemt å ta Zokinvy

Hvis du glemmer å ta en dose og det gjenstår 8 timer eller mer til neste planlagte dose, må du ta den glemte dosen så snart som mulig sammen med litt mat. Hvis det gjenstår mindre enn 8 timer før neste planlagte dose må du hoppe over den glemte dosen og å ta Zokinvy ved neste planlagte dose.

Dersom du avbryter behandling med Zokinvy

Ikke slutt å ta Zokinvy uten å snakke med legen din.

Spør lege, apoteket eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger. Informer legen umiddelbart hvis du:

- har vedvarende kvalme, oppkast eller diaré som fører til mangel på appetitt, vekttap eller dehydrering. Oppkast eller diaré er svært vanlig (kan ramme mer enn 1 av 10 personer) og kan føre til elektrolyttmangel som krever støttebehandling. Legen kan overvåke vekten din, appetitten og hvor mye du spiser og drikker for å hjelpe til med å oppdage noen av de mulige tilstandene knyttet til elektrolytter.
- føler deg svimmel, ør i hodet, besvimer eller opplever endringer i hjerterytmen (raske eller uregelmessige hjerteslag). Legen din kan utføre et elektrokardiogram (EKG) for å overvåke hjerterytmen din og ta blodprøver for å måle elektrolyttnivåene dine.

Kontakt legen umiddelbart dersom du opplever noen av de alvorlige bivirkningene ovenfor.

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- økte leverenzymmer vist på blodprøver, noe som indikerer belastning på leveren
- magesmerter
- tretthet
- forstoppelse
- bihulebetennelse eller andre øvre luftveisinfectionsjoner
- redusert hemoglobin vist ved blodprøver
- redusert bikarbonat vist ved blodprøver

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- verking i kroppen og kroppssmerter, inkludert ryggsmertor og smerter i ekstremiteter
- feber
- blodprøver viser nedgang i nivåer av natrium, kalium, albumin, kreatinin
- blodprøver viser økning i nivåer av magnesium
- hoste
- flatulens
- utslett
- kløe i huden (pruritus)
- slag (cerebral iskemi)
- hodepine
- rennende nese
- tett nese
- neseblod
- sår hals
- depresjon
- munnsår (pustler i munnen)
- smertefulle byll-lignende hevelser nær anus (anal abscess)
- lungebetennelse
- influensa
- reduksjon i antall blodceller (slik som antall hvite blodlegemer) på blodprøver
- prikking i hender og føtter
- svimmelhet
- irritasjon, betennelse eller sår i tykktarmen (kolitt)

- fordøyelsesbesvær (kan omfatte en følelse av oppblåsthet, ubehag, en følelse av å være for mett eller gass)
- betennelse i magesekken slimhinne (gastritt)
- blødning i tykktarmen, endetarmen eller endetarmsåpningen
- tørr hud
- mørkfarging av huden (hyperpigmentering)
- brystmerter
- frysninger
- tannbrudd

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zokinvy

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og hetteglasset etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i ytteremballasjen. Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av Zokinvy

- Virkestoff er lonafarnib
Zokinvy 50 mg harde kapsler: hver kapsel inneholder 50 mg lonafarnib.
Zokinvy 75 mg harde kapsler: hver kapsel inneholder 75 mg lonafarnib.
- Andre innholdsstoffer er:
Kapselinnhold: krysskarmellosenatrium (se avsnitt 2 «Zokinvy inneholder natrium»), magnesiumstearat, poloksamer, povidon og vannfri kolloidal silika.
Kapselskall:
Zokinvy 50 mg harde kapsler: gelatin, titandioksid, gult jernoksid og solsikkelecitin
Zokinvy 75 mg harde kapsler: gelatin, titandioksid, gult jernoksid, rødt jernoksid og solsikkelecitin
Trykkfarge: skjellakk, sort jernoksid

Hvordan Zokinvy ser ut og innholdet i pakningen

Zokinvy 50 mg harde kapsler er gule, harde kapsler som er ugjennomskinnelige, merket med «LNF» og «50» med sort blekk.

Zokinvy 75 mg harde kapsler er lysoransje harde kapsler som er ugjennomskinnelige, merket med «LNF» og «75» med sort blekk.

Pakken med flasken inneholder 30 harde kapsler og et tørkemiddel. Tørkemidlet er i en beholder, og denne beholderen ligger i flasken med kapslene.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MÅNED ÅR

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag.

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av at sykdommen forekommer svært sjeldent.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).