

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zokinvy 50 mg Hartkapseln

Zokinvy 75 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Zokinvy 50 mg Hartkapseln

Jede Kapsel enthält 50 mg Lonafarnib.

Zokinvy 75 mg Hartkapseln

Jede Kapsel enthält 75 mg Lonafarnib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel)

Zokinvy 50 mg Hartkapseln

Hartkapsel der Größe 4 (5 mm x 14 mm), undurchsichtig gelb mit dem Aufdruck „LNF“ und „50“ in schwarz.

Zokinvy 75 mg Hartkapseln

Kapsel der Größe 3 (6 mm x 16 mm), undurchsichtig hellorange mit dem Aufdruck „LNF“ und „75“ in Schwarz.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zokinvy ist angezeigt zur Behandlung von Patienten ab einem Alter von 12 Monaten mit genetisch bestätigter Diagnose von Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom oder progeroider Laminopathie mit Verarbeitungsfehler im Zusammenhang mit einer heterozygoten *LMNA*-Mutation mit Progerie-ähnlicher Proteinakkumulation oder einer homozygoten oder zusammengesetzten heterozygoten *ZMPSTE24*-Mutation.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit bestätigten Progerie-Syndromen oder Patienten mit seltenen genetischen metabolischen Syndromen besitzt.

Dosierung

Anfangsdosis

Für alle Indikationen beträgt die empfohlene Anfangsdosis 115 mg/m² zweimal täglich. Zur Berechnung der Körperoberfläche für die Dosierung sollte, wie in den klinischen Studien auch, die Formel von Du Bois verwendet werden. Alle täglichen Gesamtdosen sollten auf die nächsten 25 mg gerundet und in zwei gleiche oder nahezu gleiche Dosen aufgeteilt werden (siehe Tabelle 1). Die Dosen sollten im Abstand von etwa 12 Stunden (morgens und abends) eingenommen werden.

Tabelle 1: Empfohlene Anfangsdosis und Anwendungsschema für die Dosierung von 115 mg/m² nach Körperoberfläche

Körperoberfläche (m ²)	Tägliche Gesamtdosis, auf die nächsten 25 mg gerundet	Morgendliche Dosis Anzahl der Kapseln		Abendliche Dosis Anzahl der Kapseln	
		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	

* Bei Patienten mit einer Körperoberfläche von 0,30 m² bis 0,38 m² muss der Inhalt einer 75-mg-Kapsel mit 10 ml Orangensaft gemischt werden. Die Hälfte der Mischung (5 ml) entspricht einer Dosis von 37,5 mg Lonafarnib. Diese Dosis wird zweimal täglich vorbereitet und eingenommen (siehe Abschnitt 6.6).

Erhaltungsdosis

Nach 4-monatiger Behandlung mit der Anfangsdosis von 115 mg/m² zweimal täglich sollte die Dosis auf die Erhaltungsdosis von 150 mg/m² zweimal täglich (morgens und abends) erhöht werden. Alle täglichen Gesamtdosen sollten auf die nächsten 25 mg gerundet und in zwei gleiche oder nahezu gleiche Dosen aufgeteilt werden (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Empfohlene Erhaltungsdosis und Anwendungsschema für die Dosierung von 150 mg/m² nach Körperoberfläche

Körperoberfläche (m ²)	Tägliche Gesamtdosis, auf die nächsten 25 mg gerundet	Morgendliche Dosis Anzahl der Kapseln		Abendliche Dosis Anzahl der Kapseln	
		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

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte die Dosis so bald wie möglich, d. h. bis zu 8 Stunden vor der nächsten geplanten Dosis, zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Wenn weniger als

8 Stunden vor der nächsten geplanten Dosis verbleiben, sollte die versäumte Dosis ausgelassen und das Dosierungsschema mit der nächsten geplanten Dosis fortgesetzt werden.

Patienten unter Behandlung mit der Anfangsdosis von 115 mg/m² und einer Körperoberfläche von 0,30 m² bis 0,38 m²

Diese Patienten benötigen eine Tagesdosis von 75 mg (zweimal täglich 37,5 mg). Der Inhalt einer 75 mg-Kapsel mit Lonafarnib sollte mit 10 ml Orangensaft gemischt werden. Es wird nur die Hälfte der 10-ml-Mischung verbraucht (siehe Abschnitt 6.6).

Dosisanpassung bei Patienten mit anhaltendem Erbrechen und/oder Durchfall und dadurch bedingter Dehydrierung oder Gewichtsverlust

Bei Patienten, bei denen die Dosis auf 150 mg/m² zweimal täglich erhöht wurde und wiederholt Episoden von Erbrechen und/oder Durchfall auftreten, die zu Dehydrierung oder Gewichtsverlust führen (siehe Abschnitt 4.4), kann die Dosis auf die Anfangsdosis von 115 mg/m² zweimal täglich reduziert werden. Alle täglichen Dosen sollten auf die nächsten 25 mg gerundet und in zwei gleiche oder nahezu gleiche Dosen aufgeteilt werden (siehe Tabelle 1).

Prävention oder Behandlung von Erbrechen und/oder Durchfall und dadurch bedingter Dehydrierung oder Gewichtsverlust

Es kann die Prävention oder Behandlung von Erbrechen und/oder Durchfall mit einem Antiemetikum und/oder einem Antidiarrhoikum in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosisanpassung bei Patienten, bei denen die gleichzeitige Einnahme eines moderaten CYP3A-Inhibitors unumgänglich ist (siehe Abschnitt 4.5)

Die tägliche Dosis von Lonafarnib sollte um 50 % reduziert werden, und die reduzierte Tagesdosis sollte in zwei gleiche Dosen aufgeteilt werden. Jede Dosis sollte auf die nächsten 25 mg gerundet werden. Das Dosierungsschema beträgt entweder 25 mg zweimal täglich, 50 mg zweimal täglich oder 75 mg zweimal täglich. Patienten mit einer reduzierten Tagesdosis von 50 mg (zweimal täglich 25 mg) sollten den Inhalt einer Kapsel mit 50 mg Lonafarnib mit 10 ml Orangensaft mischen, um die richtige Dosis zu erreichen. Es wird nur die Hälfte (5 ml) der 10-ml-Mischung verbraucht (siehe Abschnitt 6.6). Bei Patienten, die gleichzeitig einen moderaten CYP3A-Inhibitor einnehmen und mit 50 % der indizierten Lonafarnib-Dosis behandelt werden, wird eine Überwachung des QTc-Intervalls empfohlen. Ab 14 Tage nach Absetzen des moderaten CYP3A-Inhibitors sollten die Patienten wieder die nach Körperfläche indizierte Lonafarnib-Dosis einnehmen.

Dosisanpassung bei Patienten, die gleichzeitig einen schwachen CYP3A-Inhibitor einnehmen und bei denen anhaltende Toxizität vorliegt (siehe Abschnitt 4.5)

Die tägliche Dosis von Lonafarnib sollte um 50 % reduziert werden, und die reduzierte Tagesdosis sollte in zwei gleiche Dosen aufgeteilt werden. Jede Dosis sollte auf die nächsten 25 mg gerundet werden. Das Dosierungsschema beträgt entweder 25 mg zweimal täglich, 50 mg zweimal täglich oder 75 mg zweimal täglich. Patienten mit einer reduzierten Tagesdosis von 50 mg (zweimal täglich 25 mg) sollten den Inhalt einer Kapsel mit 50 mg Lonafarnib mit 10 ml Orangensaft mischen, um die richtige Dosis zu erreichen. Es wird nur die Hälfte (5 ml) der 10-ml-Mischung verbraucht (siehe Abschnitt 6.6). Bei Patienten, die gleichzeitig einen schwachen CYP3A-Inhibitor einnehmen und mit 50 % der indizierten Lonafarnib-Dosis behandelt werden, wird aufgrund der anhaltenden Toxizität eine Überwachung des QTc-Intervalls empfohlen. Ab 14 Tage nach vollständigem Abklingen der Toxizität oder dem Absetzen des schwachen CYP3A-Inhibitors sollten die Patienten wieder die nach Körperfläche indizierte Lonafarnib-Dosis einnehmen.

Dosisanpassung bei Patienten mit bekannten dysfunktionalen CYP3A4-Polymorphismen

Die tägliche Dosis von Lonafarnib sollte um 50 % reduziert werden, und die reduzierte Tagesdosis sollte in zwei gleiche Dosen aufgeteilt werden. Jede Dosis sollte auf die nächsten 25 mg gerundet werden. Das Dosierungsschema beträgt entweder 25 mg zweimal täglich, 50 mg zweimal täglich oder 75 mg zweimal täglich. Patienten mit einer reduzierten Tagesdosis von 50 mg (zweimal täglich 25 mg) sollten den Inhalt einer Kapsel mit 50 mg Lonafarnib mit 10 ml Orangensaft mischen, um die richtige

Dosis zu erreichen. Es wird nur die Hälfte (5 ml) der 10-ml-Mischung verbraucht (siehe Abschnitt 6.6). Es wird eine Überwachung des QTc-Intervalls empfohlen.

Dosisanpassung bei Patienten, die wegen eines chirurgischen Eingriffs parenterales Midazolam benötigen

Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam ist kontraindiziert (siehe die Abschnitte 4.3 und 4.5). Patienten, die wegen eines chirurgischen Eingriffs parenterales Midazolam benötigen, sollten die Behandlung mit Lonafarnib in den 14 Tagen vor und in den 2 Tagen nach der Anwendung von Midazolam aussetzen.

Spezifische Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Lonafarnib sollte nicht zusammen mit Nahrungsmitteln oder Säften eingenommen werden, die Grapefruit, Cranberries, Granatäpfel oder Bitterorangen enthalten (z. B. Orangenmarmelade) (siehe Abschnitt 4.5). Die Einnahme von Lonafarnib zusammen mit Nahrungsmitteln oder Getränken, die diese Früchte oder Fruchtsäfte enthalten, kann die mit Lonafarnib verbundenen Nebenwirkungen verstärken.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A bzw. B) sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) ist Lonafarnib kontraindiziert (siehe die Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurde Lonafarnib nicht untersucht. Da Lonafarnib und sein Metabolit HM21 nur in begrenztem Umfang im Urin ausgeschieden werden, sind bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe die Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung ist bei Erwachsenen und bei Kindern ab 12 Monaten gleich.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lonafarnib bei Kindern im Alter von unter 12 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Lonafarnib ist zum Einnehmen bestimmt. Die Kapsel ist im Ganzen zu schlucken. Die Kapsel darf nicht gekaut werden. Jede Dosis ist mit einer Mahlzeit einzunehmen.

Abschnitt 6.6 enthält eine Anleitung zum Mischen des Kapselinhalts mit Orangensaft für Patienten, die nicht in der Lage sind, die Kapsel im Ganzen zu schlucken.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder ein anderes Mitglied aus der Klasse der Farnesyltransferasen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die vorwiegend über CYP3A4 metabolisiert werden, wie z. B. Midazolam, Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin (siehe die Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) (siehe Abschnitt 5.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alter zu Beginn der Behandlung

Die Behandlung mit Lonafarnib sollte eingeleitet werden, sobald eine Diagnose gestellt wurde. Den klinischen Daten zufolge ist der erwartete Überlebensvorteil einer Behandlung mit Lonafarnib bei Patienten mit Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom (HGPS), bei denen die Behandlung im Alter von 10 Jahren oder älter begonnen wurde, geringer als bei Patienten, bei denen die Behandlung im jüngeren Alter begonnen wurde (siehe Abschnitt 5.1).

Bei älteren Patienten sollte eine Einleitung der Behandlung mit Lonafarnib gegen die Nebenwirkungen (d. h. Erbrechen, Übelkeit und Durchfall) in den ersten Monaten der Behandlung abgewogen werden.

Gastrointestinale Nebenwirkungen und Dehydrierung

Es wurde über Elektrolytstörungen (Hypermagnesiämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Intensität gastrointestinaler Nebenwirkungen, insbesondere während der ersten 4 Behandlungsmonate, ist engmaschig zu überwachen. Wenn gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten, sollten das Gewicht, die Kalorienaufnahme und die Flüssigkeitsaufnahme des Patienten regelmäßig überprüft werden. In einigen Fällen kann anhaltender Durchfall zu Hypovolämie führen, die durch Infusion oder oral behandelt werden sollte.

Patienten mit Durchfall, die mit dem Antidiarrhoikum Loperamid behandelt werden, sind auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer erhöhten Loperamid-Exposition zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, die wegen eines chirurgischen Eingriffs parenterales Midazolam benötigen

Die gleichzeitige Anwendung von Lonafarnib und Midazolam ist aufgrund eines erhöhten Risikos einer extremen Sedierung und Atemdepression kontraindiziert (siehe die Abschnitte 4.3 und 4.5). Bei Patienten, die Midazolam als Bestandteil einer Anästhesie für einen chirurgischen Eingriff benötigen, sollte die Behandlung mit Lonafarnib in den 14 Tagen vor und in den 2 Tagen nach der Anwendung von Midazolam ausgesetzt werden.

Leberfunktionsstörungen

Es wurde über erhöhte Leberenzyme, zum Beispiel der Aspartataminotransferase oder Alaninaminotransferase, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind kontinuierlich im Hinblick auf Anzeichen und Symptome einer eingeschränkten Leberfunktion zu beurteilen. Die Leberfunktion sollte einmal pro Jahr oder bei Auftreten neuer oder sich verschlechternder Anzeichen oder Symptome einer Leberfunktionsstörung gemessen werden.

Nephrotoxizität

Bei Ratten verursachte Lonafarnib bei Plasmaexpositionen, die etwa der beim Menschen angewendeten Dosis entsprachen, Nephrotoxizität mit veränderten klinisch-chemischen Werten und Harnwerten (siehe Abschnitt 5.3). Die Patienten sind kontinuierlich im Hinblick auf Anzeichen und Symptome einer eingeschränkten Nierenfunktion zu beurteilen. Die Nierenfunktion sollte einmal pro Jahr oder bei Auftreten neuer oder sich verschlechternder Anzeichen oder Symptome im Zusammenhang mit einer Nierenfunktionsstörung gemessen werden.

Netzhauttoxizität

Bei Affen führte Lonafarnib bei Plasmaexpositionen, die etwa der beim Menschen angewendeten Dosis entsprachen, zu einer Abnahme der stäbchenabhängigen, Sehfähigkeit bei schwachem Licht (siehe Abschnitt 5.3). Einmal pro Jahr und bei Auftreten neuer Sehstörungen während der Therapie sollte eine ophthalmologische Untersuchung durchgeführt werden.

Gleichzeitige Anwendung moderater und starker CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung moderater und starker CYP3A-Induktoren kann die Wirksamkeit von Lonafarnib verringern und ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung moderater CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Lonafarnib und moderaten CYP3A-Inhibitoren ist zu vermeiden. Wenn die gleichzeitige Anwendung unumgänglich ist, sollte die Dosis von Lonafarnib um 50 % reduziert werden, und es wird eine Überwachung des QTc-Intervalls empfohlen (siehe die Abschnitte 4.2 und 4.5).

Gleichzeitige Anwendung von schwachen CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung schwacher CYP3A-Induktoren kann die Wirksamkeit von Lonafarnib verringern und ist zu vermeiden. Wenn die gleichzeitige Anwendung unumgänglich ist, ist keine Dosisanpassung von Lonafarnib erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit bekannten dysfunktionalen CYP3A4-Polymorphismen

Patienten mit einem bekannten dysfunktionalen CYP3A4-Polymorphismus sollten die Therapie mit 50 % der indizierten Dosis beginnen. Es ist eine Überwachung des QTc-Intervalls erforderlich (siehe die Abschnitte 4.2 und 4.5).

Andere Progerie-Syndrome

Es wird nicht davon ausgegangen, dass Lonafarnib bei der Behandlung von Progerie-Syndromen, die durch Mutationen in anderen Genen als *LMNA* oder *ZMPSTE24* verursacht werden, und bei Laminopathien, die nicht mit der Akkumulation Progerie-ähnlicher Proteine assoziiert sind, wirksam ist. Es wird nicht davon ausgegangen, dass Lonafarnib bei der Behandlung der folgenden Progerie-Syndrome wirksam ist: Werner-Syndrom, Bloom-Syndrom, Rothmund-Thomson-Syndrom, Cockayne-Syndrom, Xeroderma pigmentosum, Trichothiodystrophie und Ataxie-Telangiektasie.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Zokinvy enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

Starke CYP3A-Inhibitoren

Wenn Lonafarnib bei gesunden erwachsenen Probanden zusammen mit Ketoconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, angewendet wurde, erhöhte Ketoconazol (200 mg für 5 Dosen) die C_{max} von Lonafarnib (Einzeldosis von 50 mg) um 270 % und die AUC um 425 %. Dadurch kann sich das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Lonafarnib und starken CYP3A-Inhibitoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Moderate CYP3A-Inhibitoren

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Lonafarnib und einem moderaten CYP3A-Inhibitor ist zu vermeiden (siehe die Abschnitte 4.2 und 4.4).

Bestimmte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt. Die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin werden alle über CYP3A metabolisiert. Lonafarnib ist *in vivo* ein starker, auf dem CYP3A-Mechanismus basierender Inhibitor, und es wird davon

ausgegangen, dass sich bei gleichzeitiger Anwendung von Atorvastatin, Lovastatin oder Simvastatin die Plasmakonzentrationen dieser Statine erhöhen. Dies führt zu einem erhöhten Risiko einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Lonafarnib und Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Midazolam

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lonafarnib mit Midazolam bei gesunden erwachsenen Probanden erhöhte Lonafarnib in Mehrfachdosierung (100 mg zweimal täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen) die C_{max} von Midazolam (orale Einzeldosis von 3 mg) um 180 % und die AUC um 639 %. Diese Wechselwirkung erhöht somit das Risiko einer extremen Sedierung und Atemdepression. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Lonafarnib und Midazolam kontraindiziert (siehe die Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Starke CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung einer oralen Einzeldosis von 50 mg Lonafarnib (in Kombination mit einer oralen Einzeldosis von 100 mg Ritonavir) nach einmal täglicher Gabe von 600 mg Rifampin über einen Zeitraum von 8 Tagen führte bei gesunden erwachsenen Probanden im Vergleich zur alleinigen Gabe von Rifampin zu einer Verringerung der C_{max} von Lonafarnib um 92 % und der AUC um 98 %. Es liegen keine Wirksamkeitsdaten vor, die belegen, dass Lonafarnib wirksam bleibt, wenn es gleichzeitig mit einem starken CYP3A-Induktor angewendet wird. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Lonafarnib und einem starken CYP3A-Induktor vermieden und nach therapeutischen Alternativen gesucht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Moderate CYP3A-Induktoren

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit einem moderaten CYP3A-Induktor durchgeführt. Es liegen keine Wirksamkeitsdaten vor, die belegen, dass Lonafarnib wirksam bleibt, wenn es gleichzeitig mit einem moderaten CYP3A-Induktor angewendet wird. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Lonafarnib und einem moderaten CYP3A-Induktor vermieden und nach therapeutischen Alternativen gesucht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwache CYP3A-Induktoren

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit einem schwachen CYP3A-Induktor durchgeführt. Es liegen keine Wirksamkeitsdaten vor, die belegen, dass Lonafarnib wirksam bleibt, wenn es gleichzeitig mit einem schwachen CYP3A-Induktor angewendet wird. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Lonafarnib und einem schwachen CYP3A-Induktor vermieden und nach therapeutischen Alternativen gesucht werden (siehe die Abschnitte 4.2 und 4.4). Wenn die gleichzeitige Anwendung mit einem schwachen CYP3A-Induktor unumgänglich ist, ist die aktuelle Dosis von Lonafarnib beizubehalten. Falls die Dosis des Patienten noch nicht auf die Erhaltungsdosis von 150 mg/m² zweimal täglich erhöht worden ist, sollte der Zeitpunkt der geplanten Dosiserhöhung beibehalten werden.

Nahrungsmittel und bestimmte Säfte, die den Metabolismus von Lonafarnib beeinflussen

Grapefruit, Cranberries, Granatäpfel und Bitterorangen (z. B. Orangenmarmelade) hemmen das CYP3A-System. Der Verzehr von Nahrungsmittel oder Säften, die diese Früchte enthalten, ist während der Einnahme von Lonafarnib zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

Schwache CYP3A-Inhibitoren

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit einem schwachen CYP3A-Inhibitor durchgeführt. Eine Dosisanpassung wird nicht als erforderlich erachtet. Wenn jedoch die gleichzeitige Anwendung eines schwachen CYP3A-Inhibitors zu anhaltender Toxizität führt, sollte die

Dosis von Lonafarnib um 50 % reduziert werden, und es wird eine Überwachung des QTc-Intervalls empfohlen (siehe die Abschnitte 4.2 und 6.6).

Loperamid

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lonafarnib mit Loperamid bei gesunden erwachsenen Probanden erhöhte Lonafarnib in Mehrfachdosierung (100 mg zweimal täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen) die C_{\max} von Loperamid (orale Einzeldosis von 2 mg) um 214 % und die AUC um 299 %. Die Loperamid-Dosis sollte 1 mg pro Tag nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4). Falls mehr als 1 mg Loperamid täglich angewendet werden soll, ist die Dosis vorsichtig und langsam zu erhöhen, soweit es zur Behandlung des Durchfalls erforderlich ist.

CYP2C19-Substrate

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lonafarnib mit dem CYP2C19-Substrat Omeprazol bei gesunden erwachsenen Probanden erhöhte Lonafarnib in Mehrfachdosierung (75 mg zweimal täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen) die C_{\max} von Omeprazol (orale Einzeldosis von 40 mg) um 28 % und die AUC um 60 %. Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die CYP2C19-Substrate sind, sind während dieses Zeitraums auf mögliche Nebenwirkungen zu überwachen, wobei gegebenenfalls Dosisanpassungen vorzunehmen sind.

MATE1 und MATE2-K

In *In-vitro*-Daten ergaben, dass Lonafarnib bei klinisch relevanten maximalen systemischen Konzentrationen ein MATE1/MATE2-K-Inhibitor ist und möglicherweise eine klinisch relevante Wechselwirkung auslösen könnte. Derzeit ist Metformin das einzige bekannte klinisch relevante Substrat von MATE1/MATE2-K. Die gleichzeitige Anwendung von Metformin und Lonafarnib ist zu vermeiden. Wenn Metformin erforderlich ist, sollte der Patient von ärztlicher Seite sorgfältig auf Wechselwirkungen mit Lonafarnib überwacht werden.

P-Glykoprotein-Substrate

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lonafarnib mit dem P-Glykoprotein-Substrat Fexofenadin bei gesunden erwachsenen Probanden erhöhte Lonafarnib in Mehrfachdosierung (100 mg zweimal täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen) die C_{\max} von Fexofenadin (orale Einzeldosis von 180 mg) um 21 % und die AUC um 24 %. Wenn Lonafarnib zusammen mit P-Glykoprotein-Substraten (z. B. Digoxin, Dabigatran) angewendet wird, bei denen selbst minimale Konzentrationsänderungen zu schweren oder lebensbedrohlichen Toxizitäten führen können, ist der Patient auf Nebenwirkungen zu überwachen, und die Dosis des P-Glykoprotein-Substrats ist der genehmigten Fachinformation entsprechend zu reduzieren.

OCT1-Substrate

In-vitro-Studien ergaben, dass Lonafarnib in klinisch relevanten systemischen Konzentrationen ein OCT1-Inhibitor ist. Die klinische Relevanz ist jedoch derzeit nicht bekannt.

Orale Empfängnisverhütungsmittel

Es liegen keine Studien zur Beurteilung der Wechselwirkung zwischen Lonafarnib und einem gleichzeitig angewendeten oralen Kontrazeptivum vor. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Zokinvy und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Zokinvy und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Zokinvy und für mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Die Wirkungen von Zokinvy auf empfängnisverhütende Steroide wurden nicht untersucht. Wenn zur Empfängnisverhütung systemische Steroide angewendet werden, ist zusätzlich eine Barriere methode zu verwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Lonafarnib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Lonafarnib während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lonafarnib in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Lonafarnib in die Milch übergeht (für Einzelheiten siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das neugeborene Kind bzw. den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Therapie mit Lonafarnib abubrechen ist. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Lonafarnib auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien führte Lonafarnib zu Veränderungen im männlichen und weiblichen Fortpflanzungszyklus und den Resorptionen (siehe Abschnitt 5.3). Die potenziellen Auswirkungen von Lonafarnib auf die Fertilität beim Menschen sind derzeit nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lonafarnib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Anwendung von Lonafarnib kann Müdigkeit auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind: Erbrechen (86 %), Durchfall (78 %), erhöhte Aspartataminotransferase (64 %), erhöhte Alaninaminotransferase (50 %), Appetitlosigkeit (41 %), Übelkeit (38 %), Abdominalschmerzen (35 %), Müdigkeit (29 %), Gewichtsverlust (27 %), Obstipation (18 %) und Infektion der oberen Atemwege (11 %). Die meisten Nebenwirkungen traten innerhalb der ersten 4 Wochen nach Beginn der Behandlung auf und gingen im Allgemeinen mit zunehmender Behandlungsdauer kontinuierlich zurück.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind erhöhte Alaninaminotransferase (3,6 %), erhöhte Aspartataminotransferase (3,6 %), zerebrale Ischämie (3,2 %), Pyrexie (1,6 %) und Dehydrierung (1,6 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 sind die in den klinischen Studien aufgetretenen Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit innerhalb jeder Systemorganklasse aufgeführt.

Tabelle 3: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen der oberen Atemwege	Infektion Rhinitis Gastroenteritis Influenza Pustel im Mund Perirektaler Abszess Pneumonie Sinusitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Hämoglobin erhöht	Verringerte Anzahl der Lymphozyten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit Verringertes Gewicht	Dehydratation Hypermagnesiämie Hypokaliämie Hypoalbuminämie Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Verstimmung
Erkrankungen des Nervensystems		Zerebrale Ischämie Kopfschmerzen Schwindel Parästhesie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten Epistaxis Schmerzen im Larynx/Oropharynx Nasenverstopfung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen Durchfall Übelkeit Abdominalschmerzen ^a Obstipation	Flatulenz (Blähungen) Kolitis Dyspepsie Gastritis Hämorrhagie im unteren Gastrointestinaltrakt
Leber- und Gallenerkrankungen	Aspartataminotransferase erhöht Alaninaminotransferase erhöht Blutbicarbonat erniedrigt	Kreatinin im Blut erniedrigt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag Pruritus Trockene Haut Hyperpigmentierung der Haut
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen		Schmerzen im Bewegungsapparat Rückenschmerzen Schmerzen in den Gliedmaßen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	Fieber Schmerzen im Brustkorb Schüttelfrost
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Zahnfraktur

^a Abdominalschmerzen umfassen Abdominalschmerzen und Schmerzen im Oberbauch

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen (Erbrechen [85,7 %], Durchfall [77,8 %], Übelkeit [38,1 %]) waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen. Von den Patienten mit behandlungsbedingtem

Erbrechen hatten 29 (53,7 %) Erbrechen vom Grad 1 (definiert als Erbrechen, bei dem kein Eingreifen erforderlich ist) und 25 (46,3 %) Erbrechen vom Grad 2 (definiert als Erbrechen, das eine ambulante intravenöse Flüssigkeitsgabe und/oder eine medizinische Intervention erforderte). Von diesen Patienten mit behandlungsbedingter Übelkeit hatten 23 (95,8 %) Übelkeit vom Grad 1 (definiert als Appetitlosigkeit ohne Veränderung der Essgewohnheiten) und 1 Patient (4,2 %) hatte Übelkeit vom Grad 2 (definiert als verringerte orale Nahrungsaufnahme ohne signifikanten Gewichtsverlust, Dehydrierung oder Mangelernährung). In den ersten 4 Behandlungsmonaten in der ProLon1 traten bei 19 Patienten (67,9 %) Erbrechen und bei 10 Patienten (35,7 %) Übelkeit auf. Am Ende der Therapie benötigten 4 Patienten (14,3 %) Antiemetika oder Medikamente gegen Übelkeit (siehe Abschnitt 4.4). Insgesamt 4 Patienten brachen die Behandlung ab, hauptsächlich aufgrund von Übelkeit oder Erbrechen.

Bei den meisten Patienten mit behandlungsbedingtem Durchfall (ca. 94 %) war dieser leicht oder mittelschwer. 38 Patienten (77,6 %) berichteten über behandlungsbedingten Durchfall vom Grad 1 (definiert als Anstieg der Stuhlhäufigkeit um weniger als 4 Stuhlgänge pro Tag gegenüber dem Ausgangswert), und 8 Patienten (16,3 %) berichteten über behandlungsbedingten Durchfall vom Grad 2 (definiert als Anstieg der Stuhlhäufigkeit um 4 bis 6 Stuhlgänge pro Tag gegenüber dem Ausgangswert; Einschränkung der instrumentellen Alltagsaktivitäten). Drei Patienten (6,1 %) berichteten über Durchfall vom Grad 3 (definiert als Anstieg der Stuhlhäufigkeit um 7 oder mehr Stuhlgänge pro Tag gegenüber dem Ausgangswert; stationäre Behandlung indiziert; starker Anstieg des Stoma-Outputs im Vergleich zum Ausgangswert; Einschränkung der Alltagsaktivitäten zur Selbstpflege). In den ersten 4 Behandlungsmonaten in der Studie ProLon1 trat bei 23 Patienten (82,1 %) Durchfall auf; am Ende der Behandlung hatten 3 Patienten (10,7 %) Durchfall. Zwölf Patienten (42,9 %) wurden mit Loperamid behandelt.

Elektrolytstörungen

Elektrolytstörungen (Hypermagnesiämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie) traten bei 4 Patienten (6,3 %) auf. Von den 2 Patienten mit Hypermagnesiämie hatten 2 Patienten (100 %) eine Hypermagnesiämie Grad 1 (definiert als > obere Grenze des Normalbereichs [ULN] bis 3,0 mg/dl; > ULN bis 1,23 mmol/l). Von den 2 Patienten mit Hypokaliämie wies 1 (50 %) eine Hypokaliämie vom Grad 1 auf (definiert als < untere Grenze des Normalbereichs [LLN] bis 3,0 mmol/l), und 1 (50 %) hatte eine Hypokaliämie vom Grad 3 (definiert als < 3,0 bis 2,5 mmol/l; stationäre Behandlung indiziert). Der 1 Patient mit Hyponatriämie (100 %) hatte eine Hyponatriämie Grad 1 (definiert als < LLN bis 130 mmol/l). Dehydrierung trat bei 3 (4,8 %) der Patienten auf. Von den 3 Patienten mit Dehydrierung hatte 1 (33,3 %) eine Dehydrierung vom Grad 1 (definiert als verstärkte Indikation zur oralen Aufnahme von Flüssigkeit; trockene Schleimhäute; verminderter Hautturgor) und 2 Patienten (66,7 %) hatten eine Dehydrierung vom Grad 2 (definiert als Indikation für die Gabe intravenöser Flüssigkeit).

Aminotransferase erhöht

Erhöhte Alaninaminotransferase-Werte wurden bei 14 Patienten (50,0 %) in der Studie ProLon1 festgestellt. Von den Patienten mit erhöhter Alaninaminotransferase lag bei 11 (78,6 %) ein Anstieg Grad 1 vor (definiert als > ULN bis 3,0 x ULN, wenn der Ausgangswert normal war; 1,5 bis 3,0 x Ausgangswert, wenn der Ausgangswert nicht normal war), bei 1 Patienten (7,1 %) lag ein Anstieg Grad 2 vor (definiert als > 3,0 bis 5,0 x ULN, wenn der Ausgangswert normal war; > 3,0 bis 5,0 x Ausgangswert, wenn der Ausgangswert nicht normal war) und bei 2 Patienten (14,3 %) lag ein Anstieg Grad 3 vor (definiert als > 5,0 bis 20,0 x ULN, wenn der Ausgangswert normal war; > 5,0 bis 20,0 x Ausgangswert, wenn der Ausgangswert nicht normal war).

Bei 18 Patienten (64,3 %) in der Studie ProLon1 lag eine Erhöhung der Aspartataminotransferase vor. Von diesen Patienten lag bei 17 (94,4 %) ein Anstieg vom Grad 1 vor (definiert als > ULN bis 3,0 x ULN, wenn der Ausgangswert normal war; 1,5 bis 3,0 x Ausgangswert, wenn der Ausgangswert nicht normal war) und bei 1 Patienten (5,6 %) lag ein Anstieg vom Grad 3 vor (definiert als > 5,0 bis 20,0 x ULN, wenn der Ausgangswert normal war; > 5,0 bis 20,0 x Ausgangswerts, wenn der Ausgangswert nicht normal war).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer akuten Überdosierung sollten eine unterstützende medizinische Behandlung entsprechend der klinischen Indikation (einschließlich einer Flüssigkeitssupplementierung zur Vermeidung einer Störung des Elektrolythaushalts) und eine engmaschige Überwachung der Vitalzeichen stattfinden. Es gibt kein Antidot gegen Lonafarnib im Falle einer Überdosierung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16AX20

Wirkmechanismus

Lonafarnib ist ein krankheitsmodifizierender Wirkstoff, der Farnesylierung verhindert und dadurch die Ansammlung von aberrantem Progerin und Progerie-ähnlichen Proteinen in der inneren Zellkernmembran reduziert. Dies führt zu einer Aufrechterhaltung der Zellintegrität und der normalen Funktion. Die Akkumulation von Progerin und Progerie-ähnlichen Proteinen in den Zellen in den Wänden großer Blutgefäße verursacht Entzündungen und Fibrose.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Lonafarnib wurde in zwei Phase-II-Studien (ProLon1 und ProLon2) untersucht. Bei beiden Studien handelte es sich um multizentrische, offene, einarmige Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Lonafarnib bei Patienten mit genetisch bestätigtem HGPS oder progeroider Laminopathie mit Verarbeitungsfehler. Anhand einer gepoolten Analyse der beiden Studien kombiniert wurden die Unterschiede zwischen den mit Lonafarnib behandelten HGPS-Patienten und den nicht mit Lonafarnib behandelten HGPS-Patienten in Bezug auf das Überleben beurteilt. Basierend auf dem Zeitraum der Monotherapie mit Lonafarnib in den Studien ProLon1 oder ProLon2 und unter Verwendung des Vitalstatus zum 1. August 2021 (ansonsten als letzte Nachbeobachtung bezeichnet) wurden Überlebensanalysen nach 1, 2 und 3 Jahren durchgeführt.

An der Studie ProLon1 nehmen 28 Patienten teil (26 Patienten mit klassischem HGPS, 1 Patient mit nicht-klassischem HGPS und 1 Patient mit progeroider Laminopathie mit einer heterozygoten *LMNA*-Mutation mit Progerie-ähnlicher Proteinakkumulation). Die Patienten erhielten Lonafarnib über einen Zeitraum von 24 bis 30 Monaten. Die Patienten begannen mit der Behandlung mit Lonafarnib in einer Dosis von 115 mg/m² zweimal täglich. Bei Patienten, die die Behandlung vertrugen, wurde die Dosis nach 4-monatiger Behandlung auf 150 mg/m² zweimal täglich erhöht. Von den 28 behandelten Patienten wurden 27 Patienten mit HGPS (16 Frauen, 11 Männer) in die Beurteilung des Überlebens einbezogen. Das mediane Alter zu Beginn der Behandlung der 27 Patienten betrug 7,5 Jahre (Spanne: 3 bis 16 Jahre). Zu Beginn der Studie waren alle Patienten jünger als 18 Jahre.

An der Studie ProLon2 nahmen 35 Patienten teil (34 Patienten mit klassischem HGPS und 1 Patienten mit nicht-klassischem HGPS). Die Patienten erhielten Lonafarnib über einen Zeitraum von 12 bis 36 Monaten. Die Patienten wurden mit Lonafarnib in einer Dosis von 150 mg/m² zweimal täglich behandelt. Von den 35 behandelten Patienten wurden alle in die Beurteilung des Überlebens einbezogen. Das mediane Alter zu Beginn der Behandlung betrug 6,0 Jahre (Spanne: 2 bis 17 Jahre). Zu Beginn der Studie waren alle Patienten jünger als 18 Jahre.

Von den 63 Patienten in den Studien ProLon1 und ProLon2 war bei 15 (24 %) eine Dosisanpassung erforderlich. Ein Patient (2 %) setzte die Behandlung ab, bei 11 Patienten (17 %) wurde die Dosisgabe unterbrochen und bei 3 Patienten (5 %) wurde die Dosis reduziert. Bei 10 Patienten (10/63, 16 %) war die ergriffene Maßnahme mit einer gastrointestinalen Störung verbunden, einer bekannten und häufigen Nebenwirkung von Lonafarnib.

Die retrospektive Analyse des 3-Jahres-Überlebens basierte auf den Mortalitätsdaten von 62 HGPS-Patienten (27 nicht vorbehandelte Patienten in der Studie ProLon1 und 35 nicht vorbehandelte Patienten in der Studie ProLon2), die mit einer Lonafarnib-Monotherapie behandelt wurden, sowie auf den Daten von hinsichtlich der natürlichen Vorgeschichte gematchten, unbehandelten Patienten in einer separaten Kohorte.

Die mittlere Lebensdauer von HGPS-Patienten, die mit Lonafarnib behandelt wurden, erhöhte sich in den ersten 3 Jahren der Nachbeobachtung um durchschnittlich 0,44 bis 0,47 Jahre (ohne bzw. mit Anpassung hinsichtlich des Alters zu Beginn der Behandlung). Aufgrund der Unsicherheiten in Bezug auf die verfügbaren Daten könnte dieser Wert jedoch auch nur bis zu 2,4 Monate betragen.

Beim letzten Nachbeobachtungszeitpunkt (d. h. am 1. August 2021) hatte sich die mittlere Lebensdauer von HGPS-Patienten, die mit Lonafarnib behandelt wurden, um durchschnittlich 4,3 Jahre erhöht. Angesichts der begrenzten Informationen in den Datensätzen könnte dieser Wert jedoch auch nur bis zu 2,6 Jahre betragen. Die Ergebnisse dieses letzten Nachbeobachtungszeitpunkts sind mit einer gewissen Vorsicht zu interpretieren, da die Patienten zusätzliche (potenziell nützliche) Behandlungen erhielten.

Tabelle 4 enthält eine Übersicht über die Überlebensanalyse.

Tabelle 4: Übersicht über die Überlebensanalyse bei Patienten mit Hutchinson-Gilford-Proreria-Syndrom (mit Lonafarnib behandelte Kohorte im Vergleich zu einer hinsichtlich der natürlichen Vorgeschichte gematchten externen Kohorte)

	RMST*-Unterschied in Jahren (95 %-KI)	Hazard Ratio* (95 %-KI)
3-Jahres-Nachbeobachtung	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
Letzte Nachbeobachtung (1. August 2021)	4,338 (2,551, 6,126) P1+P2	0,28 (0,154, 0,521) P1+P2
2-Jahres-Nachbeobachtung	0,237 (0,074, 0,401) P1+P2	0,29 (0,097, 0,838) P1+P2
1-Jahres-Nachbeobachtung	0,094 (0,034, 0,154) P1+P2	0,20 (0,054, 0,732) P1+P2

KI = Konfidenzintervall; P1 = ProLon1; P2 = ProLon2; RMST = eingeschränkte mittlere Dauer des Überlebens

An der Studie ProLon1 nahmen 27 Patienten teil, an der Studie ProLon2 35 Patienten.

* Die Schätzungen basieren auf dem folgenden Matching: Für jeden Lonafarnib-Patienten wurde ein per Zufallsverfahren ausgewählter gematchter unbehandelter Patient mit dem gleichen Geschlecht und vom selben Kontinent ausgewählt. Die mit Lonafarnib behandelten Patienten wurden der Reihe nach gematcht, beginnend bei dem bei Behandlungsbeginn mit Lonafarnib ältesten Patienten bis zu dem bei Behandlungsbeginn mit Lonafarnib jüngsten Patienten. Als Alter zu Beginn der Behandlung des unbehandelten Patienten innerhalb eines gematchten Paares wurde das Alter des mit Lonafarnib behandelten Patienten verwendet. Wenn die Nachbeobachtungsdauer bei dem unbehandelten Patienten in einem gematchten Paar länger war als bei dem mit Lonafarnib behandelten Patienten, wurde diese Nachbeobachtung in Bezug auf die Dauer der Nachbeobachtung des mit Lonafarnib behandelten Patienten zensiert. Bei der Regressionsanalyse der RMST und der Cox-Proportional-Hazard-Regression für die Hazard Ratio wurden Geschlecht und Kontinent als Stratifizierungsfaktoren und das Alter zu Beginn der Behandlung als Kovariate verwendet.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem

Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit wurde nicht untersucht. Lonafarnib wird nach oraler Einnahme resorbiert. Die mediane Zeit bis zur maximalen Spitzenkonzentration (t_{\max}) betrug 2 bis 4 Stunden. Nach Gabe mehrerer Dosen von Lonafarnib (100 mg zweimal täglich über 5 Tage) an gesunde Probanden betrug die mittlere maximale Spitzenkonzentration 964 ng/ml nach 4 Stunden (Medianwert; Spanne: 2 bis 5 Stunden).

Bei gesunden Probanden wurde die Exposition nach einer oralen Einzeldosis von 75 mg Lonafarnib als intakte Kapsel mit der Exposition nach einer oralen Einzeldosis von 75 mg Lonafarnib-Kapselinhalt gemischt mit Orangensaft verglichen (Anweisungen zum Mischen des Kapselinhalts mit Orangensaft siehe Abschnitt 6.6). Bei Mischung des Kapselinhalts mit Orangensaft war die C_{\max} von Lonafarnib um 9 % und die AUC um 8 % niedriger als bei Anwendung als intakte Kapsel.

Bei gesunden Probanden verringerte Nahrung nach einer oralen Einzeldosis von 100 mg Lonafarnib die Resorption von Lonafarnib, und die relative orale Bioverfügbarkeit betrug im Vergleich zum Status nach Nahrungskarenz 48 % bzw. 77 %, basierend auf der C_{\max} bzw. der AUC. Die Gabe mehrerer Dosen von Lonafarnib zusammen mit Nahrung bei gesunden erwachsenen Probanden hatte keinen wesentlichen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit und führte zu einer geringeren Variabilität zwischen den Probanden (~16 %).

Bei gesunden Probanden wird das Akkumulationsverhältnis für $AUC_{\text{TAU}}/AUC_{0-12}$ auf 4,46 und für C_{\max} auf 3,36 geschätzt.

Die intraindividuelle Variabilität beträgt 20,79 % für C_{\max} und 21,13 % für AUC_{TAU} , und die interindividuelle Variabilität beträgt 36,92 % für C_{\max} und 50,75 % für AUC_{TAU} .

Verteilung

Die *In-vitro*-Bindung von Lonafarnib an Plasmaproteine lag im Konzentrationsbereich zwischen 0,5 und 40,0 Mikrogramm/ml bei ≥ 99 %. Das Blut-Plasma-Verhältnis betrug 0,992 bis 1,56.

Lonafarnib weist eine zeitabhängige Pharmakokinetik auf. Der Vergleich von Studien bei gesunden erwachsenen Probanden nach Gabe einer Einzeldosis von 75 mg Lonafarnib mit solchen mit Gabe von 75 mg Lonafarnib zweimal täglich über einen Zeitraum von 5 Tagen zeigt, dass das scheinbare Verteilungsvolumen von Lonafarnib nach Gabe der Mehrfachdosis über einen Zeitraum von 5 Tagen um 60 % reduziert ist (242 l bzw. 97,4 l).

Biotransformation

Lonafarnib wird in hohem Maße über die Leber metabolisiert. Auf Lonafarnib entfielen 50 % bis 57 % der gemessenen Radioaktivität im Plasma. Gesamtwiederfindung der beiden interessierenden Metaboliten im Plasma: HM17 (15,1 %) und HM21 (13,9 %), das heißt, es wurden insgesamt 79 % bis 86 % der Radioaktivität im Plasma wiedergefunden. Die gemeinsamen Stoffwechselwege umfassten Oxidation, Dehydrogenierung und Kombinationen dieser beiden Prozesse. Die meisten Metaboliten waren das Ergebnis struktureller Veränderungen in der Lonafarnib-Region mit anhängendem Piperidinring.

HM21 ist ein pharmakologisch wirksamer Metabolit. Nach oraler Anwendung von zweimal täglich 100 mg Lonafarnib über einen Zeitraum von 5 Tagen weist HM21 nach etwa 4 Stunden (Spanne: 3 bis 6) eine maximale Plasmakonzentration von 94,8 ng/ml auf, mit einer AUC_{TAU} von 864 ng·h/ml. Nach

oralen Anwendung von 75 mg Lonafarnib zweimal täglich über 5 Tage weist HM21 nach etwa 3 Stunden (Spanne: 3 bis 5) eine maximale Plasmakonzentration von 82,1 ng/ml auf, mit einer AUC_{TAU} von 767 ng·h/ml.

In-vitro-Studien zum Metabolismus ergaben, dass hauptsächlich CYP3A4 und CYP3A5 für den oxidativen Metabolismus von Lonafarnib verantwortlich sind und dass Lonafarnib ein *in vivo*-sensitives CYP3A4-Substrat ist.

Im Urin und in den Fäzes wurden 21 Metaboliten beschrieben/identifiziert. Es gab keinen bestimmten, nicht beschriebenen Metaboliten, der mehr als 5 % der Dosis ausmachte.

Transporter

Basierend auf den *In-vitro*-Daten ist Lonafarnib höchstwahrscheinlich ein Substrat des P-Glykoproteins und kein Substrat von BCRP, OCT1, OATP1B1 und OATP1B3.

Elimination

Eine Studie zur Resorption, Metabolisierung und Ausscheidung von C^{14} bei gesunden Probanden nach Gabe einer Einzeldosis von Lonafarnib ergab, dass die im Wirkstoff vorhandene Radioaktivität hauptsächlich über die Fäzes ausgeschieden wurde. Im Mittel wurden kumulativ bis zu 24 Stunden nach der Dosis 61 % der Radioaktivität in den Fäzes und weniger als 1 % im Urin ausgeschieden (in der Massenbilanzstudie betrug die Gesamtwiederfindungsrate ~62 %).

Lonafarnib weist eine zeitabhängige Pharmakokinetik auf. Der Vergleich von Studien bei gesunden erwachsenen Probanden nach Gabe einer Einzeldosis von 75 mg Lonafarnib mit solchen mit Gabe von 75 mg Lonafarnib zweimal täglich über einen Zeitraum von 5 Tagen zeigt, dass die Clearance von Lonafarnib nach Gabe der Mehrfachdosis über einen Zeitraum von 5 Tagen um 75 % (48,2 l/h bzw. 12,1 l/h) reduziert und die $t_{1/2}$ um 60 % (3,5 Stunden bzw. 5,6 Stunden) erhöht war.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde Lonafarnib nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung einer oralen Einzeldosis von 50 mg Lonafarnib (in Kombination mit einer oralen Einzeldosis von 100 mg Ritonavir) bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung ergaben sich ähnliche Lonafarnib-Expositionen wie bei einer dazu passenden (gematchten) normalen Kontrollgruppe (normale Leberfunktion). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassungen erforderlich sind (siehe Abschnitt 4.2). Lonafarnib ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3) aufgrund des vorhergesagten Sicherheitsrisikos einer Dekompensation aufgrund des Durchfallrisikos kontraindiziert (siehe die Abschnitte 4.4 und 4.8). Lonafarnib (und höchstwahrscheinlich HM21) wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Daher führt eine verminderte Leberfunktion höchstwahrscheinlich zu einem Anstieg der Lonafarnib-Exposition (die Auswirkungen auf HM21 sind nicht bekannt) (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurde Lonafarnib nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4). Lonafarnib und HM21 werden nur in begrenztem Umfang im Urin ausgeschieden. Daher ist nicht zu erwarten, dass eine Nierenfunktionsstörung die Lonafarnib-Exposition und HM21-Exposition beeinflusst.

Geschlecht

Die pharmakokinetischen Daten nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 100 mg Lonafarnib an gesunde Probanden legen nahe, dass die Lonafarnib-Exposition (AUC_{0-inf}) bei weiblichen Probanden höher ist (um 44 %) als bei männlichen Probanden. Das Geschlecht hatte auf die C_{max} eine geringere Wirkung (26 %) als auf die AUC_{0-inf} .

Alter

Die pharmakokinetischen Daten nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 100 mg Lonafarnib an gesunde Probanden legen nahe, dass die Lonafarnib- Exposition ($AUC_{0-\text{inf}}$) bei älteren Probanden höher ist (um 59 % bei Personen ab 65 Jahren) als bei jüngeren Probanden im Alter von 18 bis 45 Jahren. Das Alter hatte auf die C_{max} eine geringere Wirkung (27 %) als auf die $AUC_{0-\text{inf}}$.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Lonafarnib hatte bei Meerschweinchen keine Auswirkungen auf das QT- oder QTc-Intervall, und bei Affen wurden keine Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) beobachtet. Bei Ratten führte Lonafarnib bei geschätzten Expositionen, die mit denen beim Menschen vergleichbar sind, im EKG zu mäßigen und isolierten Auswirkungen auf das QT-Intervall.

Bei Affen konnte in Studien mit einer Dauer von bis zu einem Jahr kein NOAEL-Wert (No Observed Adverse Effect Level) ermittelt werden. In Studien zur systemischen Toxizität über einen Zeitraum von 3 Monaten und 1 Jahr bei Ratten und Affen wurde nach wiederholter oraler Verabreichung von Lonafarnib in Dosen von ≥ 30 mg/kg/Tag bzw. ≥ 10 mg/kg/Tag (entspricht einer Exposition, die niedriger ist als die bei Patienten festgestellte) systemische Toxizität beobachtet. Die Toxizitätsbefunde umfassten Knochenmarksuppression, Hodentoxizität und lymphoide Toxizität bei Ratten und Affen, Nierenveränderungen bei Ratten (Vakuolisierung, Mineralisierung und Nekrose des inneren Nierenmarks) sowie Durchfall und elektroretinografische Veränderungen bei Affen. In einer 3-monatigen Toxizitätsstudie an Affen wurde bei einer kleinen Anzahl von Tieren nach Gabe von 60 mg/kg/Tag, was einer ähnlichen Exposition wie beim Menschen entspricht (bei Anwendung von 150 mg/m² zweimal täglich), eine akute Morbidität aufgrund von Blutungen in mehreren Organen festgestellt. In Toxizitätsstudien an Affen wurden bei ≥ 40 mg/kg/Tag Einzelzellnekrosen retinaler Photorezeptoren im Auge festgestellt. In einer 3-monatigen Nachbeobachtungsstudie wurden bei einer Dosis von ≥ 15 mg/kg/Tag Veränderungen in der Elektroretinographie festgestellt, einschließlich erheblicher Veränderungen der skotopischen Amplituden bei 60 mg/kg/Tag, die auf eine Störung der Stäbchenzellen und auf eine Beeinträchtigung der Nachtsicht hinweisen. Der NOAEL für die okuläre Toxizität von Lonafarnib wurde auf 20 mg/kg/Tag geschätzt, was einer ähnlichen Exposition wie beim Menschen entspricht (bei Anwendung von 150 mg/m² zweimal täglich).

Bei weiblichen Ratten hatte Lonafarnib in Dosen von ≥ 30 mg/kg/Tag eine Erhöhung der Prä- und der Postimplantationsverluste zur Folge und verringerte die Anzahl der lebenden Föten. In dieser Dosisstufe wurden auch ein vermindertes Körpergewicht des Muttertiers und ein niedrigeres Körpergewicht der Föten beobachtet. Der NOAEL-Wert für Toxizität beim Muttertier und bei F1-Würfen wurde mit 10 mg/kg/Tag angesetzt, wobei die geschätzte Exposition niedriger war als beim Menschen nach Anwendung von 150 mg/m² zweimal täglich.

Bei männlichen Ratten und Affen wurde Reproduktionstoxizität festgestellt, d. h. bei männlichen Ratten nach Verabreichung von ≥ 90 mg/kg/Tag ein verringertes Hoden- und Nebenhodengewicht, Aspermie, veränderte Spermatogenese und Abbauprodukte von Spermatogonien und bei männlichen Affen unter der niedrigsten getesteten Dosis von 10 mg/kg/Tag ein verringertes Hodengewicht. Der NOAEL-Wert bzw. die niedrigste getestete Dosis, bei der diese Auswirkungen festgestellt wurden, entsprechen einer Exposition, die niedriger ist als beim Menschen nach Anwendung von 150 mg/m² zweimal täglich.

Lonafarnib zeigte bei Kaninchen bei klinisch relevanten Expositionen teratogenes Potenzial ohne maternale Toxizität, wobei bei der niedrigsten getesteten Dosis von 10 mg/kg/Tag (entspricht einer niedrigeren Exposition als beim Menschen bei Anwendung von 150 mg/m² zweimal täglich) eine erhöhte Inzidenz von Fehlbildungen und Veränderungen der fötalen Skelettentwicklung beobachtet wurde. Bei ≥ 40 mg/kg/Tag wurde maternale Toxizität beobachtet, und bei 120 mg/kg/Tag (d. h. bei einer 2- bzw. 25-mal höheren Exposition als beim Menschen bei Anwendung von 150 mg/m² zweimal täglich) wurden sowohl maternale als auch embryofötale Toxizität, einschließlich Abort, verfärbter Urin, Körpergewichtsverlust, erhöhte Post-Implantationsverluste und verringertes fötales Körpergewicht, festgestellt. Bei Ratten hatte Lonafarnib in einer Studie zur prä- und postnatalen

Entwicklung keine unerwünschten Wirkungen auf die F1- und F2-Generationen. Lonafarnib wird nach oraler Verabreichung an laktierende Ratten in die Milch ausgeschieden, mit einem mittleren Milch-Plasma-Konzentrationsverhältnis von 1,5 nach 12 Stunden.

Basierend auf den Ergebnissen von *In-vitro*-Tests, einschließlich Rückmutationstests an Bakterien und eines Chromosomenaberrationstests unter Verwendung menschlicher Lymphozyten aus dem peripheren Blut, besteht bei Lonafarnib insgesamt kein Anlass für Bedenken wegen Genotoxizität. Im *In-vivo*-Mikrokerntest an Mäusen war Lonafarnib in Dosen von bis zu 50 mg/kg/Tag bzw. 60 mg/kg/Tag (intraperitoneale Injektion) bei männlichen bzw. weiblichen Mäusen nicht genotoxisch. Diese Dosisstufen sind jedoch niedriger als die klinisch relevante Dosis.

Das karzinogene Potenzial von Lonafarnib wurde nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Povidon
Poloxamer
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Kapselhülle

Gelatine (E 171)
Titandioxid
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172) (nur 75 mg Kapseln)
(3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (Sonnenblume) (E 322)

Schwarze Tinte

Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Propylenglycol
Ammoniak-Lösung
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf die Lagertemperatur erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche, die Trockenmittel in einem Kanister und Kapseln enthält, mit Induktionsversiegelung und Polypropylenverschluss. Packungsgröße mit 30 Hartkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Patienten, die nicht in der Lage sind, Kapseln im Ganzen zu schlucken

Wenn die Kapseln nicht im Ganzen geschluckt werden können, können sie geöffnet und ihr Inhalt mit Orangensaft vermischt werden.

Schritt 1: Mit einem sauberen Arzneimittelbecher entweder 5 ml oder 10 ml Orangensaft abmessen. Es kann zwischen 5 ml oder 10 ml Orangensaft gewählt werden.

Schritt 2: Den in **Schritt 1** abgemessenen Orangensaft in einen sauberen Becher gießen.

Schritt 3: Eine Kapsel über den Becher mit dem Orangensaft halten. Die Kapsel zwischen Daumen und Zeigefinger halten. Die Kapselhälften vorsichtig gegeneinander drehen und dabei auseinanderziehen.

Schritt 4: Den Inhalt der Kapsel direkt in den Becher mit dem Orangensaft schütten.

Schritt 5: Den Kapselinhalt und den Orangensaft mit einem sauberen Löffel gut mischen. Wenn nur eine Kapsel eingenommen werden soll, weiter zu **Schritt 7**. Wenn 2 Kapseln eingenommen werden sollen, weiter mit **Schritt 6**.

Schritt 6: Wenn 2 Kapseln eingenommen werden, die Schritte 1 bis 5 für die zweite Kapsel wiederholen. Danach weiter zu den **Schritten 7, 8 und 9**.

Schritt 7: Die gesamte Mischung innerhalb von etwa 10 Minuten nach der Zubereitung mit einer Mahlzeit einnehmen. Jede Dosis muss innerhalb von 10 Minuten nach dem Mischen eingenommen werden. Die Mischung sollte erst dann zubereitet werden, wenn sie eingenommen werden soll.

Schritt 8: Den Arzneimittelbecher, der zum Abmessen des Orangensafts verwendet wurde, ausspülen und mit 5 ml Wasser/jede mit Orangensaft vermischte Kapsel füllen.

Schritt 9: Das in **Schritt 8** abgemessene Wasser in den zum Mischen von Zokinvy und Orangensaft verwendeten Becher gießen. Das Wasser in dem Becher vorsichtig schwenken. Das Wasser trinken.

Patienten mit einer Körperoberfläche zwischen 0,30 m² und 0,38 m², Patienten, die Zokinvy und einen schwachen CYP3A-Inhibitor einnehmen und anhaltende Toxizitäten aufweisen, oder Patienten mit einem dysfunktionalen CYP3A4-Polymorphismus, die eine reduzierte Tagesdosis von weniger als oder gleich 50 mg benötigen

Patienten mit einer Körperoberfläche zwischen 0,30 m² und 0,38 m² benötigen eine Tagesdosis von 75 mg (zweimal täglich 37,5 mg). Bei manchen Patienten, die Zokinvy gleichzeitig mit einem schwachen CYP3A-Inhibitor einnehmen und anhaltende Nebenwirkungen entwickeln, oder bei Patienten mit einem dysfunktionalen CYP3A4-Polymorphismus kann eine tägliche Dosis von 50 mg (zweimal täglich 25 mg) erforderlich sein. In diesen Fällen muss eine Zokinvy-Kapsel mit 75 mg oder 50 mg mit 10 ml Orangensaft gemischt werden, um die entsprechende Dosis zu erreichen. Es wird nur die Hälfte der 10-ml-Mischung verbraucht, was einer Dosis von entweder 25 mg oder 37,5 mg entspricht.

Schritt 1: Einen sauberen Arzneimittelbecher mit 10 ml Orangensaft füllen.

Schritt 2: Den in **Schritt 1** abgemessenen Orangensaft zum Mischen in einen sauberen Becher gießen

Schritt 3: Der ärztlichen Anweisung entsprechend entweder eine Zokinvy-Kapsel mit 75 mg oder eine Zokinvy-Kapsel mit 50 mg über den Becher mit Orangensaft halten. Die Kapsel zwischen Daumen und Zeigefinger halten. Die Kapselhälften vorsichtig gegeneinander drehen und dabei auseinanderziehen.

Schritt 4: Den Inhalt der Kapsel direkt in den Becher mit dem Orangensaft schütten.

Schritt 5: Den Kapselinhalt und den Orangensaft mit einem sauberen Löffel gut mischen.

Schritt 6: 5 ml der Mischung in Orangensaft aus dem Mischbecher in einen sauberen Arzneimittelbecher gießen.

Schritt 7: Die 5 ml der Mischung innerhalb von etwa 10 Minuten nach der Zubereitung zusammen mit Nahrung einnehmen. Jede Dosis muss innerhalb von 10 Minuten nach dem Mischen eingenommen werden. Die Mischung sollte erst dann zubereitet werden, wenn sie eingenommen werden soll.

Schritt 8: Den zum Herstellen und Trinken der Mischung verwendeten Arzneimittelbecher mit 5 ml Wasser füllen.

Schritt 9: Das Wasser in dem Arzneimittelbecher vorsichtig schwenken. Das Wasser trinken.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
<p>Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (PASS): Zur weiteren Charakterisierung der Sicherheit, Wirksamkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Anwendung von Zokinvy bei Patienten mit Hutchinson-Gilford-Progeria-Syndrom oder progeroider Laminopathie mit Verarbeitungsfehler legt der MAH die Ergebnisse einer prospektiven Kohorten-Beobachtungsstudie auf der Grundlage eines Registers vor.</p>	<p>Zusammen mit der jährlichen Neubewertung werden jährliche Studienberichte eingereicht.</p>

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON (ZOKINVY 50 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zokinvy 50 mg Hartkapseln
Lonafarnib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 50 mg Lonafarnib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht das Trockenmittel verschlucken.

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf die Lagertemperatur erforderlich.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1660/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Zokinvy 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT (ZOKINVY 50 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zokinvy 50 mg Hartkapseln
Lonafarnib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 50 mg Lonafarnib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht das Trockenmittel verschlucken.

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf die Lagertemperatur erforderlich.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

12. 1.ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1660/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON (ZOKINVY 75 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zokinvy 75 mg Hartkapseln
Lonafarnib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 75 mg Lonafarnib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht das Trockenmittel verschlucken.

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf die Lagertemperatur erforderlich.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1660/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Zokinvy 75 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT (75 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zokinvy 75 mg Hartkapseln
Lonafarnib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 75 mg Lonafarnib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht das Trockenmittel verschlucken.

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf die Lagertemperatur erforderlich.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1660/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Zokinvy 50 mg Hartkapseln Zokinvy 75 mg Hartkapseln Lonafarnib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zokinvy und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zokinvy beachten?
3. Wie ist Zokinvy einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zokinvy aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zokinvy und wofür wird es angewendet?

Was ist Zokinvy?

Zokinvy enthält den Wirkstoff Lonafarnib.

Wofür wird Zokinvy angewendet?

Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung von Patienten in einem Alter ab 12 Monaten mit den folgenden seltenen Erkrankungen angewendet:

- Hutchinson-Gilford-Progeria-Syndrom
- progeroide Laminopathien mit Verarbeitungsfehler

Diese Erkrankungen werden durch Veränderungen in Genen verursacht, die für die Bildung bestimmter Proteine erforderlich sind. Normale Versionen dieser Proteine tragen dazu bei, dass Zellen stark und stabil bleiben. Die veränderten Gene bewirken jedoch eine Anhäufung schädlicher Formen der Proteine, die als Progerin oder Progerie-ähnliche Proteine bezeichnet werden. Diese schädlichen Proteine führen zu Zellschäden, die den Auswirkungen des Alterns ähneln.

Wie wirkt Zokinvy?

Zokinvy wirkt, indem es dazu beiträgt, die Anhäufung schädlicher Progerin- oder Progerie-ähnlicher Proteine zu reduzieren.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zokinvy beachten?

Zokinvy darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Lonafarnib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- zusammen mit Arzneimitteln, die als starke CYP3A-Inhibitoren bezeichnet werden (diese können den Abbau von Zokinvy im Körper verringern und zu weiteren Nebenwirkungen führen, siehe „Einnahme von Zokinvy zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- zusammen mit dem Arzneimittel Midazolam
- zusammen mit den Arzneimitteln Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin
- wenn Sie an einer schweren Leberfunktionsstörung leiden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Zokinvy einnehmen.

Bitte informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie:

- über 10 Jahre alt sind. Die Behandlungsergebnisse können je nach dem Alter, in dem Sie mit der Einnahme von Zokinvy beginnen, variieren.
- an anhaltendem Erbrechen oder Durchfall und anhaltender Appetitlosigkeit oder Gewichtsverlust leiden (siehe Abschnitt 4).
- mit der Einnahme des Arzneimittels Loperamid gegen Durchfall beginnen. Aufgrund der Wechselwirkung zwischen Zokinvy und Loperamid ist es wichtig, dass Ihr Arzt Ihnen eine Dosierungsanleitung gibt und Ihre Anwendung dieses Arzneimittels überwacht.
- sich einer Operation unterziehen. Sie dürfen Midazolam, ein Arzneimittel, das bei einem chirurgischen Eingriff häufig angewendet wird, nicht zusammen mit Zokinvy anwenden. Ihr Arzt kann Ihnen Anweisungen für diese Situation geben.
- in Bluttests erhöhte Leberenzymwerte haben. Ihr Arzt sollte Ihre Leberfunktion während der Einnahme dieses Arzneimittels überwachen.
- Symptome von Nierenproblemen entwickeln. Ihr Arzt sollte Ihre Nierenfunktion während der Einnahme dieses Arzneimittels überwachen.
- neue Veränderungen Ihres Sehvermögens bei sich feststellen. Ihr Arzt sollte Ihr Sehvermögen und Ihre Augengesundheit während der Einnahme dieses Arzneimittels überwachen.
- ein Arzneimittel einnehmen, das ein moderater oder starker CYP3A-Induktor ist. Diese Arten von Arzneimitteln sollten vermieden werden (siehe Abschnitt „Einnahme von Zokinvy zusammen mit anderen Arzneimitteln“ unten).
- ein Arzneimittel einnehmen, das ein moderater CYP3A-Inhibitor ist. Diese Arten von Arzneimitteln sollten vermieden werden (siehe Abschnitt „Einnahme von Zokinvy zusammen mit anderen Arzneimitteln“ unten).
- einen bekannten dysfunktionalen CYP3A4-Polymorphismus aufweisen.
- ein Progerie-Syndrom haben, das durch eine Mutation in einem anderen Gen als *LMNA* oder *ZMPSTE24* verursacht wird und keine Akkumulation der schädlichen Proteine, die als Progerin oder Progerie-ähnliche Proteine bezeichnet werden, bewirkt. Zokinvy ist bei diesen Arten von Progerie-Syndromen voraussichtlich nicht wirksam. Beispiele für Progerie-Syndrome, bei denen nicht von einem Nutzen von Zokinvy auszugehen ist, sind Werner-Syndrom, Bloom-Syndrom, Rothmund-Thomson-Syndrom, Cockayne-Syndrom, Xeroderma pigmentosum, Trichothiodystrophie und Ataxie-Telangiektasie.

Kinder

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern unter 12 Monaten, da es bei dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Einnahme von Zokinvy zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Manche Arzneimittel können bei gleichzeitiger Einnahme mit Zokinvy in Wechselwirkung treten. Die folgenden Arzneimittel dürfen nicht mit Zokinvy kombiniert werden:

- Arzneimittel, die starke CYP3A-Inhibitoren sind (sie können den Abbau von Zokinvy im Körper verringern, was zu mehr Nebenwirkungen führt; fragen Sie bei Ihrem Apotheker oder Ihrem Arzt nach, ob dies auf eines Ihrer anderen Arzneimittel zutrifft).
- Arzneimittel, die schwache oder moderate CYP3A-Inhibitoren sind (sie können den Abbau von Zokinvy im Körper verringern, was zu mehr Nebenwirkungen führt; fragen Sie bei Ihrem Apotheker oder Ihrem Arzt nach, ob dies auf eines Ihrer anderen Arzneimittel zutrifft). Ihr Arzt kann Ihre Zokinvy-Dosis vorübergehend verringern, während Sie einen schwachen oder moderaten CYP3A-Inhibitor einnehmen.
- Midazolam (zur Behandlung von Krampfanfällen und für chirurgische Eingriffe – informieren Sie Ihren Arzt, dass Sie Zokinvy einnehmen, wenn bei Ihnen ein chirurgischer Eingriff geplant ist).
- Atorvastatin, Lovastatin oder Simvastatin (zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut).
- Arzneimittel, die starke, moderate oder schwache CYP3A-Induktoren sind (diese können den Abbau von Zokinvy im Körper erhöhen, wodurch das Arzneimittel weniger wirksam ist; fragen Sie bei Ihrem Apotheker oder Ihrem Arzt nach, ob dies auf eines Ihrer anderen Arzneimittel zutrifft).
- Loperamid (zur Behandlung von Durchfall). Die Dosis von Loperamid sollte 1 mg pro Tag nicht überschreiten. Kinder unter 2 Jahren sollten Loperamid nicht einnehmen.
- Metformin (zur Behandlung von Typ-2-Diabetes).
- Arzneimittel, die CYP2C19-Substrate sind (fragen Sie bei Ihrem Apotheker oder Ihrem Arzt nach, ob dies auf eines Ihrer anderen Arzneimittel zutrifft). Wenn Sie ein CYP2C19-Substrat einnehmen müssen, muss Ihr Arzt möglicherweise Ihre Dosis des CYP2C19-Substrats anpassen und Sie engmaschiger auf Nebenwirkungen überwachen.
- Johanniskraut oder Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten (ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung leichter Depressionen).
- Arzneimittel, die P-Glykoprotein-Substrate sind (fragen Sie bei Ihrem Apotheker oder Ihrem Arzt nach, ob dies auf eines Ihrer anderen Arzneimittel zutrifft). Wenn Sie ein P-Glykoprotein-Substrat einnehmen müssen, muss Ihr Arzt möglicherweise Ihre Dosis des P-Glykoprotein-Substrats anpassen und Sie engmaschiger auf Nebenwirkungen überwachen.
- Arzneimittel, die OCT1-Substrate sind (fragen Sie bei Ihrem Apotheker oder Ihrem Arzt nach, ob dies auf eines Ihrer anderen Arzneimittel zutrifft).
- Orale Empfängnisverhütungsmittel.

Einnahme von Zokinvy zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Nehmen Sie Zokinvy nicht zusammen mit Nahrungsmitteln oder Getränken ein, die Grapefruit, Cranberries, Granatäpfel oder Bitterorangen enthalten (zum Beispiel Orangenmarmelade). Nahrungsmittel oder Getränke, die diese Früchte enthalten, können die Nebenwirkungen von Zokinvy verstärken.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Zokinvy wurde nicht bei schwangeren Frauen untersucht.

Die Anwendung von Zokinvy während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Einnahme von Zokinvy und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Einnahme von Zokinvy und für mindestens 3 Monate lang nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Bei Anwendung systemischer Steroide zur Empfängnisverhütung ist ergänzend eine Barrieremethode zu verwenden.

Es ist nicht bekannt, ob Zokinvy in die Muttermilch übergeht und Auswirkungen auf einen gestillten Säugling haben könnte. Wenn Sie stillen möchten, besprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt den Nutzen und die möglichen Risiken einer solchen Anwendung bzw. des Absetzens von Zokinvy.

Es ist noch nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel die männliche oder weibliche Fortpflanzungsfähigkeit beeinflusst.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen

Zokinvy hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Anwendung von Zokinvy kann es zu Müdigkeit kommen.

Zokinvy enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Zokinvy einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

- Zokinvy wird zweimal täglich als 1 oder 2 Kapseln im Abstand von etwa 12 Stunden (morgens und abends) zu einer Mahlzeit eingenommen. Die Dosis von Zokinvy richtet sich nach Ihrer Körpergröße und Ihrem Gewicht.
- Ihr Arzt wird die für Sie richtige Anfangsdosis von Zokinvy bestimmen. Dies kann bedeuten, dass Kapseln mit verschiedenen Stärken eingenommen werden müssen, um die richtige Menge zu ergeben. Nach 4-monatiger Behandlung mit Zokinvy erhöht Ihr Arzt Ihre Dosis eventuell.
- Vergewissern Sie sich, dass Sie wissen, wie viele Kapseln Sie bei jeder Dosis einnehmen müssen und welche Wirkstärke die Kapseln haben, die Sie benötigen. Bitten Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, es aufzuschreiben (einschließlich der Farbe der Kapsel(n), die bei jeder Dosis einzunehmen ist/sind).
- Nehmen Sie die Kapseln mit einer Mahlzeit ein und spülen Sie sie mit ausreichend Wasser hinunter, um sie besser schlucken zu können. Die Einnahme von Zokinvy zusammen mit einer Mahlzeit kann dazu beitragen, die Nebenwirkungen zu verringern.

Wenn Sie eine Zokinvy-Kapsel nicht im Ganzen schlucken können

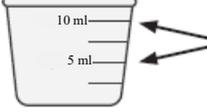
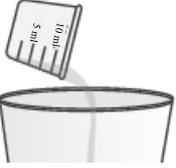
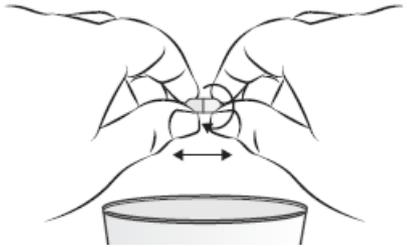
- Wenn Sie eine Zokinvy-Kapsel nicht im Ganzen schlucken können, gehen Sie nach den folgenden Anweisungen vor, um den Kapselinhalt mit Orangensaft zu mischen.

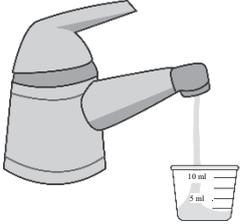
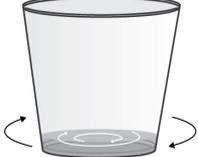
Was Sie zum Mischen von Zokinvy mit Orangensaft benötigen

- Mischen Sie für jede Anwendung eine neue Zokinvy-Dosis.
- Legen Sie sich die korrekte Anzahl von Zokinvy-Kapseln für Ihre Dosis bereit. Legen Sie die Kapsel(n) auf eine saubere, ebene Fläche.
- Verwenden Sie nur Orangensaft. Verwenden Sie keine anderen Getränke zum Mischen von Zokinvy.
- Einen sauberen Arzneimittelbecher mit 5 ml- und 10 ml-Skalenstrichen.
- Einen sauberen Becher für jede zu mischende Zokinvy-Kapsel.
- Einen sauberen Löffel zum Umrühren der Mischung.



Vorgehensweise zum Mischen von Zokinvy mit Orangensaft?

<p>Schritt 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> Messen Sie mit einem sauberen Arzneimittelbecher entweder 5 ml oder 10 ml Orangensaft ab. Sie können 5 ml oder 10 ml Orangensaft verwenden. 	 <p>Füllen Sie den Becher mit 5 ml oder mit 10 ml.</p>
<p>Schritt 2:</p> <p>Gießen Sie den in Schritt 1 abgemessenen Orangensaft in einen sauberen Becher.</p>	
<p>Schritt 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> Halten Sie eine Zokinvy-Kapsel über den Becher mit dem Orangensaft. Halten Sie die Kapsel zwischen Daumen und Zeigefinger. Drehen Sie die Kapselhälften vorsichtig gegeneinander und ziehen Sie sie dabei auseinander. 	
<p>Schritt 4:</p> <p>Schütten Sie den Inhalt der Kapsel in den Becher mit dem Orangensaft.</p>	

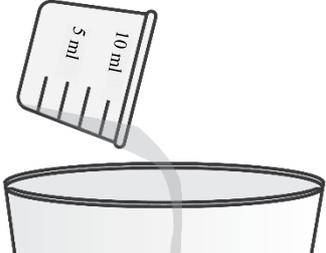
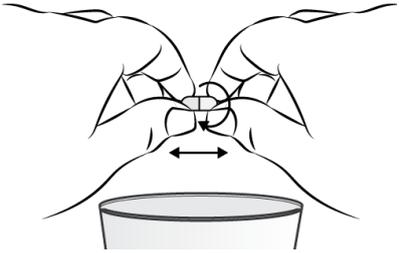
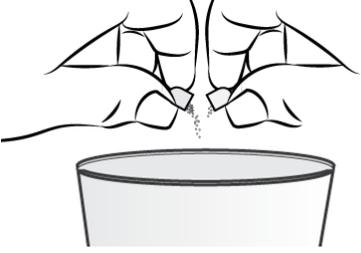
<p>Schritt 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mischen Sie den Kapselinhalt und den Orangensaft gut mit einem sauberen Löffel. Wenn nur eine Kapsel eingenommen werden soll, fahren Sie fort mit Schritt 7. Wenn 2 Kapseln eingenommen werden sollen, fahren Sie fort mit Schritt 6. 	
<p>Schritt 6:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wenn 2 Kapseln eingenommen werden, wiederholen Sie die Schritte 1 bis 5 für die zweite Kapsel. Nach dem Mischen der zweiten Kapsel können die 2 Portionen entweder in einem einzigen Becher kombiniert werden oder in den 2 Bechern bleiben. Fahren Sie anschließend mit den Schritten 7, 8 und 9 fort. 	
<p>Schritt 7:</p> <p>Nehmen Sie die gesamte Zokinvy-Mischung ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> zusammen mit Nahrung. innerhalb von etwa 10 Minuten nach der Zubereitung. <p>Jede Dosis muss innerhalb von 10 Minuten nach dem Mischen eingenommen werden. Die Mischung sollte erst dann zubereitet werden, wenn sie eingenommen werden soll.</p>	<p style="text-align: center;">INNERHALB VON 10 Minuten EINNEHMEN</p> 
<p>Schritt 8:</p> <p>Spülen Sie den Arzneimittelbecher, der zum Abmessen des Orangensafts verwendet wurde, aus und füllen Sie ihn mit 5 ml Wasser für jede mit Orangensaft vermischte Kapsel.</p>	
<p>Schritt 9:</p> <ul style="list-style-type: none"> Gießen Sie das in Schritt 8 abgemessene Wasser in den Becher, der zum Mischen von Zokinvy und Orangensaft verwendet wurde (a). Schwenken Sie das Wasser im Becher vorsichtig (b). Trinken Sie das Wasser. 	<p>(a)</p>  <p>(b)</p> 

Patienten mit einer Körperoberfläche zwischen 0,30 m² und 0,38 m², die mit der Einnahme von Zokinvy beginnen, Patienten, die gleichzeitig mit Zokinvy einen schwachen CYP3A-Inhibitor einnehmen und anhaltende Nebenwirkungen haben, und Patienten mit einem dysfunktionalen CYP3A4-Polymorphismus, die eine reduzierte Tagesdosis von höchstens 50 mg benötigen

Bevor Sie mit dem Mischen von Zokinvy mit Orangensaft beginnen, lesen Sie bitte Was Sie zum Mischen von Zokinvy mit Orangensaft benötigen.

Bei Patienten mit einer Körperoberfläche zwischen 0,30 m² und 0,38 m² beträgt die tägliche Anfangsdosis von Zokinvy 75 mg (zweimal täglich 37,5 mg zusammen mit einer Mahlzeit). Jede Dosis wird mit einer 75-mg-Kapsel frisch zubereitet und mit 10 ml Orangensaft gemischt. Es wird die Hälfte der 10-ml-Mischung verbraucht.

Wenn Sie Zokinvy und einen schwachen CYP3A-Inhibitor einnehmen und anhaltende Nebenwirkungen haben oder bei Ihnen ein dysfunktionaler CYP3A4-Polymorphismus vorliegt, kann Ihr Arzt Ihre tägliche Zokinvy-Dosis um 50 % reduzieren. Bereiten Sie jede Dosis frisch zu. Wenn Ihre reduzierte Tagesdosis 50 mg (zweimal täglich 25 mg) beträgt, mischen Sie den Inhalt einer 50 mg-Kapsel in 10 ml Orangensaft. Es wird die Hälfte der 10-ml-Mischung verbraucht. Im Allgemeinen wird Ihr Arzt 14 Tage nach Beendigung der Behandlung mit dem schwachen CYP3A-Inhibitor oder nach Abklingen Ihrer Nebenwirkungen Ihre Dosis wieder auf die vorherige Stufe erhöhen. Ihr Arzt wird Ihnen spezifische Anweisungen geben.

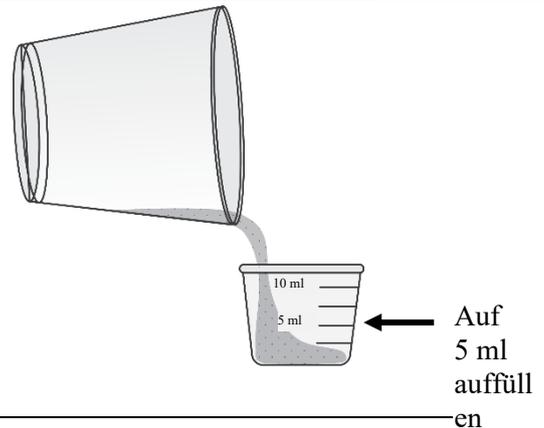
<p>Schritt 1:</p> <p>Füllen Sie einen sauberen Arzneimittelbecher mit 10 ml Orangensaft.</p>	 <p>Mit 10 ml Orangensaft füllen</p>
<p>Schritt 2:</p> <p>Geben Sie den in Schritt 1 abgemessenen Orangensaft zum Mischen in einen sauberen Becher.</p>	
<p>Schritt 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Halten Sie der ärztlichen Anweisung entsprechend entweder eine Zokinvy-Kapsel mit 75 mg oder eine Zokinvy-Kapsel mit 50 mg über den Becher mit Orangensaft. • Halten Sie die Kapsel zwischen Daumen und Zeigefinger. • Drehen Sie die Kapselhälften vorsichtig gegeneinander und ziehen Sie sie dabei auseinander. 	
<p>Schritt 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schütten Sie den Inhalt der Kapsel in den Becher mit dem Orangensaft. 	

Schritt 5:

Mischen Sie den Kapselinhalt und den Orangensaft gut mit einem sauberen Löffel.

**Schritt 6:**

Gießen Sie 5 ml der Mischung aus Orangensaft und Zokinvy aus dem Mischbecher in einen sauberen Arzneimittelbecher.

**Schritt 7:**

Nehmen Sie die 5 ml der Mischung aus Zokinvy und Orangensaft aus dem Arzneimittelbecher ein:

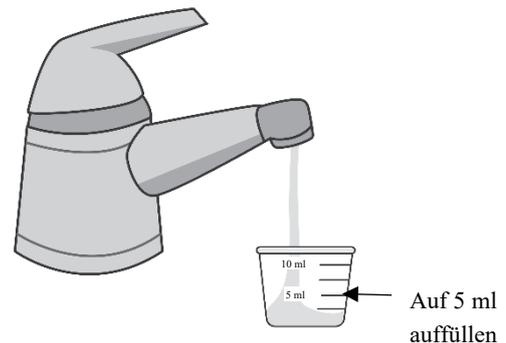
- zusammen mit Nahrung
- innerhalb von etwa 10 Minuten nach der Zubereitung

Jede Dosis muss innerhalb von 10 Minuten nach dem Mischen eingenommen werden. Die Mischung sollte erst dann zubereitet werden, wenn sie eingenommen werden soll.

**INNERHALB VON
10 Minute INNEHMEN**

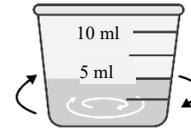
**Schritt 8:**

Füllen Sie den zum Herstellen und Trinken der Zokinvy-Orangensaft-Mischung verwendeten Arzneimittelbecher mit 5 ml Wasser.



Schritt 9:

Schwenken Sie das Wasser in dem Arzneimittelbecher vorsichtig. Trinken Sie das Wasser.

**Trinken Sie während der Einnahme von Zokinvy viel Wasser.**

Es ist wichtig, während der Einnahme von Zokinvy viel Wasser und andere Flüssigkeiten zu trinken. Dies kann dazu beitragen, Probleme im Zusammenhang mit Durchfall oder Erbrechen zu verringern.

Fragen Sie Ihren Arzt, wie viel Wasser oder anderen Flüssigkeiten Sie jeden Tag trinken sollten.

Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, welche Flüssigkeiten Sie trinken können, um sicherzustellen, dass Sie jeden Tag die richtige Flüssigkeitsmenge erhalten.

Essen bzw. trinken Sie keine Säfte, die Grapefruit, Cranberries, Granatäpfel oder Bitterorangen enthalten.

Wenn Sie eine größere Menge von Zokinvy eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine höhere Anzahl von Kapseln eingenommen haben, als Sie sollten, beenden Sie die Einnahme des Arzneimittels und wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Zokinvy vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben und bis zur nächsten geplanten Dosis 8 Stunden oder mehr verbleiben, nehmen Sie die versäumte Dosis so bald wie möglich zusammen mit einer Mahlzeit ein. Wenn weniger als 8 Stunden vor der nächsten geplanten Dosis verbleiben, lassen Sie die versäumte Dosis aus und fahren Sie mit der Einnahme von Zokinvy bei der nächsten geplanten Dosis fort.

Wenn Sie die Einnahme von Zokinvy abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Zokinvy nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie:

- anhaltende Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall haben, die zu Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust oder Dehydrierung führen. Erbrechen oder Durchfall treten sehr häufig auf (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen) und können zu einem Elektrolytmangel führen, der eine unterstützende Behandlung erfordert. Ihr Arzt überwacht gegebenenfalls Ihr Gewicht, Ihren Appetit und die Menge, die Sie essen und trinken, um einen dieser möglichen Elektrolytmangelzustände zu erkennen.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eine der oben genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen):

- erhöhte Leberenzyme in Blutuntersuchungen, die auf eine Belastung der Leber hinweisen
- Magenschmerzen
- Müdigkeit
- Verstopfung
- Infektionen der Nebenhöhlen oder andere Infektionen der oberen Atemwege
- verringerter Hämoglobinwert in Blutuntersuchungen
- verringerter Bicarbonatwert in Blutuntersuchungen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Schmerzen im Körper, einschließlich Rückenschmerzen und Schmerzen in den Extremitäten
- Fieber
- Verringerung des Natrium-, Kalium-, Albumin- Kreatinin-Spiegels in Blutuntersuchungen
- Erhöhung des Magnesiumspiegels in Blutuntersuchungen
- Husten
- Blähungen (Flatulenz)
- Hautausschlag
- juckende Haut (Pruritus)
- Schlaganfall (zerebrale Ischämie)
- Kopfschmerzen
- Fließschnupfen
- verstopfte Nase
- Nasenbluten
- Halsschmerzen
- Depression
- Pustel im Mund (Aphten)
- schmerzhafte, furunkelartige Schwellung in der Nähe des Afters (perirektaler Abszess)
- Lungenentzündung (Pneumonie)
- Grippe (Influenza)
- Verringerung der Anzahl von Blutzellen (wie z. B. der Anzahl der weißen Blutkörperchen) in Blutuntersuchungen
- Kribbeln in Händen und Füßen
- Schwindelgefühl
- Reizung, Entzündung oder Geschwüre im Dickdarm (Kolitis)
- Verdauungsstörungen (eventuell mit dem Gefühl des Aufgeblähtheits, Unwohlsein, Völlegefühl oder Blähungen)
- Entzündung der Magenschleimhaut (Gastritis)
- Blutung des Dickdarms, des Enddarms oder des Afters
- Trockene Haut
- Dunkelfärbung der Haut (Hyperpigmentierung)
- Brustkorbschmerzen
- Schüttelfrost
- Zahnfraktur

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zokinvy aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „Verw. bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf die Lagertemperatur erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zokinvy enthält

- Der Wirkstoff ist: Lonafarnib
Zokinvy 50 mg Hartkapseln: Jede Kapsel enthält 50 mg Lonafarnib.
Zokinvy 75 mg Hartkapseln: Jede Kapsel enthält 75 mg Lonafarnib.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Kapselinhalt: Croscarmellose-Natrium (siehe Abschnitt 2 „Zokinvy enthält Natrium“),
Magnesiumstearat, Poloxamer, Povidon und hochdisperses Siliciumdioxid
Kapselhülle:
Zokinvy 50 mg Hartkapseln: Gelatine, Titandioxid, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O und (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (Sonnenblume)
Zokinvy 75 mg Hartkapseln: Gelatine, Titandioxid, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O, Eisen(III)-oxid und (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (Sonnenblume)
Drucktinte: Schellack, Eisen(II,III)-oxid.

Wie Zokinvy aussieht und Inhalt der Packung

Zokinvy 50 mg Hartkapseln sind undurchsichtige gelbe Hartkapseln mit dem Aufdruck „LNF“ und „50“ in schwarzer Tinte.

Zokinvy 75 mg Hartkapseln sind undurchsichtige hellorange Hartkapseln mit dem Aufdruck „LNF“ und „75“ in schwarzer Tinte.

Die Flaschenpackung enthält 30 Hartkapseln und ein Trockenmittel. Das Trockenmittel befindet sich in einem Kanister, und dieser Kanister befindet sich in der Flasche mit den Kapseln.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MONAT JAHR.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.