

Beknopte voorschrijfinformatie

ZOKINVY ▼ 50 mg, 75 mg harde capsules (lonafarnib) - Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken (SPK) vooraleer dit middel voor te schrijven.

Presentaties

50 mg (geel) / 75 mg (lichtoranje) lonafarnib harde capsules.

Indicaties

De behandeling van patiënten 12 maanden met een genetisch bevestigde diagnose van het Hutchinson- Gilford-progeriasyndroom of een verwerkingsdeficiënte progeroïde laminopathie die in verband gebracht wordt met een heterozygote LMNA-mutatie met een ophoping van progerineachtige eiwitten, dan wel met een homozygote of samengestelde heterozygote ZMPSTE24-mutatie.

Dosering en wijze van toediening

Aanvangsdosis: De aanbevolen aanvangsdosis 115 mg/m² tweemaal daags voor alle indicaties. Om de juiste dosering te bepalen dient het lichaamsoppervlak te worden berekend aan de hand van de Du Boisformule. De doses moeten met een tussenpoos van ongeveer 12 uur worden ingenomen ('s ochtends en 's avonds).

Onderhoudsdosis: Na 4 maanden behandeling met de aanvangsdosis van 115 mg/m² tweemaal daags, dient de dosis te worden verhoogd tot de onderhoudsdosis van 150 mg/m² tweemaal daags ('s ochtends en 's avonds). Raadpleeg de SPK voor volledige informatie over de dosering en toedieningswijze.

Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of een van de hulpstoffen.
- Gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A-remmers.
- Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A4 (midazolam, atorvastatine, lovastatine en simvastatine).
- Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pughklasse C).

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leeftijd bij aanvang van de behandeling: De behandeling met lonafarnib dient te worden gestart zodra de diagnose is gesteld. Het verwachte overlevingsvoordeel van behandeling met lonafarnib is kleiner bij patiënten met het Hutchinson-Gilfordprogeriasyndroom (HGPS) die op de leeftijd van 10 jaar of ouder met de behandeling zijn begonnen dan bij patiënten die op jongere leeftijd zijn begonnen. Aanvang van de behandeling met lonafarnib bij oudere patiënten moet worden afgewogen tegen de bijwerkingen (d.w.z. braken, misselijkheid en diarree) tijdens de eerste paar maanden van de behandeling.

Gastro-intestinale bijwerkingen en dehydratie: De ernst van gastro-intestinale bijwerkingen moet nauwlettend worden gecontroleerd, vooral tijdens de eerste vier maanden van de behandeling.

Patiënten die parenteraal midazolam nodig hebben met het oog op een chirurgische ingreep:

Gelijktijdige toediening van lonafarnib en midazolam is gecontra-indiceerd. Indien de toediening van midazolam noodzakelijk is, moet de behandeling met lonafarnib gedurende 14 dagen vóór en 2 dagen na de toediening van parenteraal midazolam worden stopgezet.

Abnormale leverfunctie: Er is melding gemaakt van verhoogde concentraties van leverenzymen. Tekenen en symptomen van verminderde leverfunctie moeten op consistente wijze worden beoordeeld. De leverfunctie moet jaarlijks of bij het optreden van nieuwe of verergerende tekenen of symptomen van leverdisfunctie worden gemeten.

Nefrotoxiciteit: Tekenen en symptomen van verminderde nierfunctie moeten op consistente wijze worden beoordeeld. De nierfunctie moet jaarlijks of bij het optreden van nieuwe of verergerende tekenen of symptomen van nierdisfunctie worden gemeten.

Retinale toxiciteit: Er dient jaarlijks en bij het optreden van nieuwe visusstoornissen tijdens de behandeling een oogheelkundige beoordeling te worden uitgevoerd. *Gelijktijdig gebruik van matige en sterke CYP3A-inductoren:* Gelijktijdig gebruik kan de werkzaamheid van lonafarnib verminderen en dient te worden vermeden.

Gelijktijdig gebruik van matige CYP3A-remmers: Gelijktijdig gebruik dient te worden vermeden. Als gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, moet de dosis lonafarnib met 50 % worden verlaagd en wordt QTc-controle aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik van zwakke CYP3A-inductoren: Gelijktijdig gebruik kan de werkzaamheid van lonafarnib verminderen en dient te worden vermeden. Als het gebruik ervan onvermijdelijk is, hoeft de dosis lonafarnib niet te worden aangepast.

Patiënten met bekende disfunctionele CYP3A4-polymorfismen: De behandeling van patiënten met een bekend disfunctioneel CYP3A4-polymorfisme dient te worden gestart met 50 % van de geïndiceerde dosis. QTc-controle is noodzakelijk.

Andere progeroïde syndromen: Lonafarnib zal naar verwachting niet werkzaam zijn voor de behandeling van progeroïde syndromen die worden veroorzaakt door mutaties in andere genen dan LMNA of ZMPSTE24 en laminopathieën zonder ophoping van progerineachtige eiwitten. Lonafarnib zal naar verwachting niet werkzaam zijn voor de behandeling van de volgende progeroïde syndromen: het syndroom van Werner, het syndroom van Bloom, het syndroom van Rothmund-Thomson, het cockaynesyndroom, xeroderma pigmentosum, trichothiodystrofie en ataxie-teleangiëctasie. *Hulpstoffen met bekend effect:* Zokinvy bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, wat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A-remmers, atorvastatine, lovastatine, simvastatine, midalozam is gecontra-indiceerd. Gelijktijdig gebruik met matige CYP3A-remmers, metformine, sterke, matige of zwakke CYP3A-inductoren wordt afgeraden. De inname van voedsel of sap dat grapefruit, cranberry's, granaatappel of Sevilla-sinaasappel bevat, moet worden vermeden. Lonafarnib moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij gelijktijdig gebruik met CYP3A-remmers, loperamide, CYP2C19- substraten (omeprazol) en P-glycoproteïnesubstraten (digoxine, dabigatran).

Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Lonafarnib wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap of door vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten gedurende ten minste één week na de laatste dosis een effectieve anticonceptiemethode gebruiken. Mannen met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling en gedurende ten minste drie maanden na de laatste dosis een effectieve anticonceptiemethode gebruiken. Als systemische steroïden worden gebruikt voor anticonceptie, moet daarnaast een barrièremethode worden toegepast. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van lonafarnib op de vruchtbaarheid bij de mens.

Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lonafarnib heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn: braken, diarree, verhoogde concentraties aspartaataminotransferase, verhoogde concentraties alanineaminotransferase, verminderde eetlust, nausea, buikpijn, vermoeidheid, gewichtsverlies, constipatie en bovenste-luchtweginfectie. De meeste bijwerkingen traden op binnen de eerste vier weken na aanvang van de behandeling en namen doorgaans gestaag af naarmate de behandeling vorderde. De ernstigste bijwerkingen zijn verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, cerebrale ischemie, pyrexie en dehydratie. Raadpleeg de volledige SPK voor volledige informatie over bijwerkingen.

Wettelijke categorie

Geneesmiddel onderworpen aan medisch voorschrift.

Hoeveelheden per verpakking en prijs

Verpakkingsgrootte: 30 harde capsules

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Nummers van de vergunning voor het in de handel brengen

EU/1/22/1660/001-002

Bijwerkingen moeten worden gemeld. Formulieren voor melding en informatie zijn te verkrijgen door te bellen naar 0800 80045. Bijwerkingen dienen ook te worden gemeld op

MedInfo_Eiger@IQVIA.com

Datum van de laatste herziening van de API-tekst

8/1/2022

Het melden van bijwerkingen

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.

Bel **0800 80045** voor het melden van bijwerkingen.

Bijwerkingen dienen ook te worden gemeld aan Eiger BioPharmaceuticals op

MedInfo_Eiger@IQVIA.com.

Indicatie en gebruik

Therapeutische indicaties

Zokinvy is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten 12 maanden en ouder met een genetisch bevestigde diagnose van het Hutchinson-Gilford-progeriasyndroom of een verwerkingsdeficiënte progeroïde laminopathie die in verband gebracht wordt met een heterozygote *LMNA*-mutatie met een ophoping van progerineachtige eiwitten dan wel een homozygote of samengestelde heterozygote *ZMPSTE24*-mutatie.

Beperkingen ten aanzien van gebruik

ZOKINVY is niet geïndiceerd voor gebruik bij patiënten met non-HGPS-progeriasyndroom of met progeroïde laminopathieën waarvan bekend is dat ze verwerkingsprofiëcient zijn. Op basis van het werkingsmechanisme wordt verwacht dat ZOKINVY niet effectief is bij deze populaties.

BELANGRIJKE VEILIGHEIDSINFORMATIE

Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een ander geneesmiddel uit de categorie farnesyltransferasen, of voor een van de in de SPK vermelde hulpstoffen. Gelijktijdig gebruik met

sterke CYP3A-remmers. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die voornamelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, zoals midazolam, atorvastatine, lovastatine en simvastatine.

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leeftijd bij aanvang van de behandeling

De behandeling met Zokinvy dient te worden gestart zodra de diagnose is gesteld. Uit klinische gegevens blijkt dat het verwachte overlevingsvoordeel van behandeling met lonafarnib kleiner is bij patiënten met het Hutchinson-Gilfordprogeriasyndroom (HGPS) die op de leeftijd van 10 jaar of ouder met de behandeling zijn begonnen dan bij patiënten die op jongere leeftijd zijn begonnen (zie rubriek 5.1 van de SPK).

Aanvang van de behandeling met lonafarnib bij oudere patiënten moet worden afgewogen tegen de bijwerkingen (d.w.z. braken, misselijkheid en diarree) tijdens de eerste paar maanden van de behandeling.

Gastro-intestinale bijwerkingen en dehydratie

Er is melding gemaakt van elektrolytafwijkingen (hypermagnesiëmie, hypokaliëmie, hyponatriëmie) (zie rubriek 4.8 van de SPK). De ernst van gastro-intestinale bijwerkingen moet nauwlettend worden gecontroleerd, vooral tijdens de eerste vier maanden van de behandeling. Wanneer er gastro-intestinale bijwerkingen optreden, moeten het gewicht, de calorische inname en de vochtinname van de patiënt regelmatig worden gecontroleerd. In sommige gevallen kan aanhoudende diarree leiden tot hypovolemie, die via infusie of oraal moet worden behandeld. Patiënten die last hebben van diarree en worden behandeld met de diarreeremmer loperamide dienen gecontroleerd te worden op bijwerkingen die in verband worden gebracht met een verhoogde blootstelling aan loperamide (zie rubriek 4.5 van de SPK).

Patiënten die parenteraal midazolam nodig hebben met het oog op een chirurgische ingreep

Gelijktijdige toediening van lonafarnib en midazolam is gecontra-indiceerd (zie de rubrieken 4.3 en 4.5 van de SPK) vanwege een verhoogd risico op extreme sedatie en ademhalingsdepressie. Bij patiënten die voor een chirurgische ingreep midazolam nodig hebben als onderdeel van de anesthesie, moet de behandeling met lonafarnib gedurende 14 dagen vóór en 2 dagen na de toediening van parenteraal midazolam worden stopgezet.

Abnormale leverfunctie

Er is melding gemaakt van verhoogde concentraties van leverenzymen, zoals aspartaataminotransferase of alanineaminotransferase (zie rubriek 4.8 van de SPK). Tekenen en symptomen van verminderde leverfunctie moeten op consistente wijze worden beoordeeld. De leverfunctie moet jaarlijks of bij het optreden van nieuwe of verergerende tekenen of symptomen van leverdisfunctie worden gemeten.

Nefrotoxiciteit

Lonafarnib veroorzaakte bij ratten nefrotoxiciteit met veranderingen in de klinische chemie en de urineanalyse bij plasmablootstellingen die ongeveer gelijk waren aan de dosis voor mensen (zie rubriek 5.3 van de SPK). Tekenen en symptomen van verminderde nierfunctie moeten op consistente wijze worden beoordeeld. De nierfunctie moet jaarlijks of bij het optreden van nieuwe of verergerende tekenen of symptomen van nierdisfunctie worden gemeten.

Retinale toxiciteit

Lonafarnib veroorzaakte bij apen een staafjesafhankelijke afname van het gezichtsvermogen bij weinig licht bij plasmablootstellingen die vergelijkbaar waren met de dosis voor mensen (zie rubriek 5.3 van de SPK). Er dient jaarlijks en bij het optreden van nieuwe visusstoornissen tijdens de behandeling een oogheelkundige beoordeling te worden uitgevoerd.

Gelijktijdig gebruik van matige en sterke CYP3A- inductoren

Gelijktijdig gebruik van matige en sterke CYP3A- inductoren kan de werkzaamheid van lonafarnib verminderen en dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5 van de SPK).

Gelijktijdig gebruik van matige CYP3A-remmers

Gelijktijdig gebruik van lonafarnib en matige CYP3A-remmers dient te worden vermeden. Als gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, moet de dosis lonafarnib met 50 % worden verlaagd en wordt QTc-controle aanbevolen (zie de rubrieken 4.2 en 4.5 van de SPK).

Gelijktijdig gebruik van zwakke CYP3A-inductoren

Gelijktijdig gebruik van zwakke CYP3A-inductoren kan de werkzaamheid van lonafarnib verminderen en dient te worden vermeden. Als het gebruik ervan onvermijdelijk is, hoeft de dosis lonafarnib niet te worden aangepast (zie rubriek 4.5 van de SPK).

Patiënten met bekende disfunctionele CYP3A4- polymorfi smen

De behandeling van patiënten met een bekend disfunctioneel CYP3A4-polymorfi sme dient te worden gestart met 50 % van de geïndiceerde dosis. QTc-controle is noodzakelijk (zie de rubrieken 4.2 en 4.5 van de SPK).

Andere progeroïde syndromen

Lonafarnib zal naar verwachting niet werkzaam zijn voor de behandeling van progeroïde syndromen die worden veroorzaakt door mutaties in andere genen dan LMNA of ZMPSTE24 en laminopathieën zonder ophoping van progerineachtige eiwitten. Lonafarnib zal naar verwachting niet werkzaam zijn voor de behandeling van de volgende progeroïde syndromen: het syndroom van Werner, het syndroom van Bloom, het syndroom van Rothmund-Thomson, het cockaynesyndroom, xeroderma pigmentosum, trichothiodystrofi e en ataxie-teleangiëctasie.

Hulpstoffen met bekend effect

Zokinvy bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, wat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.