

## Informações de prescrição

### Informações de prescrição abreviadas

**ZOKINVY ▼ cápsulas duras de 50 mg e 75 mg (lonafarnib) — Consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM) antes de prescrever.**

### Apresentações

Cápsulas duras de lonafarnib de 50 mg (amarelo)/75 mg (laranja-claro).

### Indicações

Tratamento de doentes com idade igual ou superior a 12 meses e com um diagnóstico confirmado geneticamente de síndrome progeróide de Hutchinson-Gilford ou uma laminopatia progeróide com processamento deficiente associado a uma mutação heterozigótica no LMNA com acumulação de proteína tipo progerina ou uma mutação homozigótica ou heterozigótica composta no ZMPSTE24.

### Posologia e modo de administração

*Dose inicial:* Para todas as indicações, a dose inicial recomendada é de 115 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes por dia. A fórmula de DuBois deve ser utilizada para calcular a área de superfície corporal para a dose. As doses devem ser tomadas com um intervalo de aproximadamente 12 horas (manhã e noite).

*Dose de manutenção:* após 4 meses de tratamento com a dose inicial de 115 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes por dia, a dose deve ser aumentada para a dose de manutenção de 150 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes por dia (manhã e noite). Consulte o RCM completo para obter informações sobre a posologia e administração.

### Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente.
- Utilização concomitante de inibidores fortes do CYP3A.
- Utilização concomitante de medicamentos que são metabolizados predominantemente por CYP3A4 (midazolam, atorvastatina, lovastatina e sinvastatina).
- Doentes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh).

### Advertências e precauções especiais de utilização

*Idade no início do tratamento:* o tratamento com lonafarnib deve ser iniciado assim que seja feito um diagnóstico. O benefício de sobrevivência esperado do tratamento com lonafarnib em doentes com síndrome progeróide de Hutchinson-Gilford (HGPS) que começaram o tratamento com idade igual ou superior a 10 anos é menor comparado com os doentes que começaram com uma idade inferior. O início do tratamento com lonafarnib em doentes mais velhos deve ser equilibrado em função dos efeitos secundários (ou seja, vômitos, náuseas e diarreia) nos primeiros meses de tratamento.

*Reações adversas gastrointestinais e desidratação:* vigie atentamente a gravidade das reações adversas gastrointestinais, especialmente durante os primeiros 4 meses de tratamento.

*Doentes que necessitem de midazolam parentérico para um procedimento cirúrgico:* a administração concomitante de lonafarnib e midazolam é contraindicada. Se for necessário midazolam, o tratamento com lonafarnib deve ser interrompido durante 14 dias antes e 2 dias após ser administrado midazolam parentérico.

*Anomalias na função hepática:* foi comunicado o aumento de enzimas hepáticas. Os sinais e sintomas de função hepática reduzida devem ser avaliados de forma consistente. A função hepática deve ser medida anualmente ou no início de quaisquer sinais ou sintomas novos de disfunção hepática ou agravamento dos mesmos.

*Nefrotoxicidade:* os sinais e sintomas de função renal reduzida devem ser avaliados de forma consistente. A função renal deve ser medida anualmente ou no início de quaisquer sinais ou sintomas novos de disfunção renal ou agravamento dos mesmos.

*Toxicidade retiniana:* uma avaliação oftalmológica deve ser realizada anualmente ou no início de quaisquer perturbações visuais novas durante a terapia.

*Utilização concomitante de indutores moderados e fortes do CYP3A:* a utilização concomitante pode reduzir a eficácia de lonafarnib e, assim, deve ser evitada.

*Utilização concomitante de inibidores moderados do CYP3A:* a utilização concomitante deve ser evitada. Caso não seja possível evitar a utilização concomitante, a dose de lonafarnib deve ser reduzida em 50% e recomenda-se a monitorização do QTc.

*Utilização concomitante de indutores fracos do CYP3A:* a utilização concomitante pode reduzir a eficácia de lonafarnib e deve ser evitada. Caso não seja possível evitar a sua utilização, não é necessário qualquer ajuste da dose de lonafarnib.

*Indivíduos com polimorfismos disfuncionais conhecidos no CYP3A4:* os indivíduos com polimorfismo disfuncional conhecido no CYP3A4 devem começar a terapia com 50% da dose indicada. É necessária a monitorização do QTc.

*Outras síndromes progeróides:* não se espera que lonafarnib seja eficaz no tratamento de síndromes progeróides causadas por mutações em genes que não sejam o LMNA ou o ZMPSTE24, e laminopatias não associadas com a acumulação de proteínas tipo progerina. Não se espera que lonafarnib seja eficaz no tratamento das seguintes síndromes progeróides: síndrome de Werner, síndrome de Bloom, síndrome de Rothmund-Thomson, síndrome de Cockayne, xeroderma pigmentoso, tricotodistrofia e ataxia-telangiectasia.

*Excipientes com efeito conhecido:* Zokinvy contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é essencialmente "isento de sódio".

### **Interações medicamentosas e outras formas de interação**

A utilização concomitante de inibidores fortes do CYP3A, atorvastatina, lovastatina, sinvastatina e midazolam é contraindicada. A utilização concomitante de inibidores moderados do CYP3A, metformina e de indutores fortes, moderados ou fracos do CYP3A não é recomendada. Deve evitar-se a ingestão de alimentos ou sumos que contenham toranja, arando, romã ou laranja de Sevilha. Lonafarnib deve ser utilizado com precaução com a toma concomitante de inibidores fracos do CYP3A, loperamida, substratos do CYP2C19 (omeprazol) e substratos da glicoproteína-P (digoxina e dabigatran).

### **Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Lonafarnib não é recomendado durante a gravidez, a amamentação e em mulheres em idade fértil que não utilizem contraceção. As mulheres em idade fértil têm de utilizar contraceção eficaz durante o tratamento e durante pelo menos 1 semana após a toma da dose final. Os homens com parceiras do sexo feminino em idade fértil têm de utilizar contraceção eficaz durante o tratamento e durante pelo menos 3 meses após a toma da dose final. É necessário adicionar um método de barreira se forem utilizados esteroides sistémicos como contraceção. O efeito na fertilidade masculina ou feminina é desconhecido.

### **Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Lonafarnib tem uma influência reduzida sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas.

### **Efeitos indesejáveis**

As reações adversas que ocorrem com mais frequência são vômitos, diarreia, aspartato aminotransferase aumentado, alanina aminotransferase aumentada, apetite reduzido, náuseas, dores abdominais, fadiga, perda de peso, obstipação e infecção do trato respiratório superior. A maior parte das reações adversas ocorreu nas primeiras 4 semanas após o início do tratamento e, em geral, diminuiu de forma constante com o aumento da duração do tratamento. As reações adversas mais graves são alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentado, isquemia cerebral, piroxia e desidratação. Consulte o RCM completo para obter informações completas sobre os efeitos indesejáveis.

#### **Categoria legal**

Medicamento sujeito a receita médica.

#### **Quantidades na embalagem e custos**

Embalagem de 30 cápsulas duras.

#### **Titular da autorização de introdução no mercado**

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

#### **Números da autorização de introdução no mercado**

EU/1/22/1660/001-002

Os acontecimentos adversos devem ser comunicados. Podem obter-se formulários de comunicação e informações através do número de telefone 800210132. Os acontecimentos adversos também devem ser comunicados através do seguinte endereço de e-mail [MedInfo\\_Eiger@IQVIA.com](mailto:MedInfo_Eiger@IQVIA.com)

Data da última revisão do texto de API

8/1/2022

Comunicação de acontecimentos adversos

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de novas informações de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que comuniquem quaisquer suspeitas de reações adversas.

Ligue para o número **800210132** para saber como comunicar reações adversas.

As reações adversas também devem ser comunicadas à Eiger BioPharmaceuticals através do seguinte endereço de e-mail [MedInfo\\_Eiger@IQVIA.com](mailto:MedInfo_Eiger@IQVIA.com).

### **Indicação e utilização**

#### **Indicações terapêuticas**

Zokinvy é indicado para o tratamento de doentes com idade igual ou superior a 12 meses e com um diagnóstico confirmado geneticamente de síndrome progeróide de Hutchinson-Gilford ou uma laminopatia progeróide com processamento deficiente associado a uma mutação heterozigótica no *LMNA* com acumulação de proteína tipo progerina ou uma mutação homozigótica ou heterozigótica composta no *ZMPSTE24*.

#### **Limitações de utilização**

ZOKINVY não está indicado para utilização em doentes com síndromes progeróides que não HGPS ou com laminopatias progeróides com processamento não deficiente. Com base no mecanismo de ação, não se espera que ZOKINVY seja eficaz nestas populações.

## **INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA IMPORTANTES**

### **Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer outro membro da classe de farnesiltransferase ou a qualquer dos excipientes listados no RCM. Utilização concomitante de inibidores fortes do CYP3A. Utilização concomitante de medicamentos que são metabolizados predominantemente por CYP3A4, como midazolam, atorvastatina, lovastatina e sinvastatina.

### **Advertências e precauções especiais de utilização**

#### *Idade no início do tratamento*

o tratamento com lonafarnib deve ser iniciado assim que seja feito um diagnóstico. Os dados clínicos indicam que o benefício de sobrevivência esperado do tratamento com lonafarnib em doentes com síndrome progeróide de Hutchinson-Gilford (HGPS) que começaram o tratamento com idade igual ou superior a 10 anos é menor comparado com os doentes que começaram com uma idade inferior (ver secção 5.1 do RCM).

O início do tratamento com lonafarnib em doentes mais velhos deve ser equilibrado em função dos efeitos secundários (ou seja, vômitos, náuseas e diarreia) nos primeiros meses de tratamento.

#### *Reações adversas gastrointestinais e desidratação*

Foram comunicadas anomalias eletrolíticas (hipermagnesemia, hipocaliemia e hiponatremia) (ver secção 4.8 do RCM). A gravidade das reações adversas gastrointestinais deve ser vigiada atentamente, especialmente durante os primeiros 4 meses de tratamento. Quando ocorrem reações adversas gastrointestinais, deve monitorizar-se regularmente o peso, o consumo de calorias e o volume de líquidos ingeridos pelo doente. Em alguns casos, a diarreia persistente pode provocar hipovolemia, que deve ser tratada por infusão ou via oral. Os doentes que sofrem de diarreia e estão a ser tratados com loperamida antidiarreica devem ser monitorizados quanto a reações adversas associadas à exposição aumentada a loperamida (ver secção 4.5 do RCM).

#### *Doentes que necessitem de midazolam parentérico para um procedimento cirúrgico*

A administração concomitante de lonafarnib e midazolam é contraindicada (ver secções 4.3 e 4.5 do RCM) devido ao risco aumentado de sedação extrema e depressão respiratória. Para os doentes que necessitem de midazolam como componente de anestesia para um procedimento cirúrgico, o tratamento com lonafarnib deve ser interrompido durante 14 dias antes e 2 dias após ser administrado midazolam parentérico.

#### *Anomalias na função hepática*

Foi comunicado o aumento de enzimas hepáticas, como aspartato aminotransferase ou alanina aminotransferase (ver secção 4.8 do RCM). Os sinais e sintomas de função hepática reduzida devem ser avaliados de forma consistente. A função hepática deve ser medida anualmente ou no início de quaisquer sinais ou sintomas novos de disfunção hepática ou agravamento dos mesmos.

#### *Nefrotoxicidade*

Lonafarnib causou nefrotoxicidade em ratas com alterações bioquímicas e na análise de urina, com exposições de plasma aproximadamente iguais à dose humana (ver secção 5.3 do RCM). Os sinais e sintomas de função renal reduzida devem ser avaliados de forma consistente. A função renal deve ser medida anualmente ou no início de quaisquer sinais ou sintomas novos de disfunção renal ou agravamento dos mesmos.

#### *Toxicidade retiniana*

Lonafarnib causou o declínio da visão perante pouca luminosidade e dependente de bastonetes em macacos com exposições de plasma semelhantes à dose humana (ver secção 5.3 do RCM). uma avaliação oftalmológica deve ser realizada anualmente ou no início de quaisquer perturbações visuais novas durante a terapia.

#### *Utilização concomitante de indutores moderados e fortes do CYP3A*

A utilização concomitante de indutores moderados e fortes do CYP3A pode reduzir a eficácia de lonafarnib e, assim, deve ser evitada (ver secção 4.5 do RCM).

*Utilização concomitante de inibidores moderados do CYP3A*

A utilização concomitante de lonafarnib e inibidores moderados do CYP3A deve ser evitada. Caso não seja possível evitar a utilização concomitante, a dose de lonafarnib deve ser reduzida em 50% e recomenda-se a monitorização do QTc (ver secções 4.2 e 4.5 do RCM).

*Utilização concomitante de indutores fracos do CYP3A*

A utilização concomitante de indutores fracos do CYP3A pode reduzir a eficácia de lonafarnib e, assim, deve ser evitada. Caso não seja possível evitar a sua utilização, não é necessário qualquer ajuste da dose de lonafarnib (ver secção 4.5 do RCM).

*Indivíduos com polimorfismos disfuncionais conhecidos no CYP3A4*

os indivíduos com polimorfismo disfuncional conhecido no CYP3A4 devem começar a terapia com 50% da dose indicada. É necessário monitorizar o QTc (ver secções 4.2 e 4.5 do RCM).

*Outras síndromes progeróides*

não se espera que lonafarnib seja eficaz no tratamento de síndromes progeróides causadas por mutações em genes que não sejam o LMNA ou o ZMPSTE24, e laminopatias não associadas com a acumulação de proteínas tipo progerina. Não se espera que lonafarnib seja eficaz no tratamento das seguintes síndromes progeróides: síndrome de Werner, síndrome de Bloom, síndrome de Rothmund-Thomson, síndrome de Cockayne, xeroderma pigmentoso, tricotiodistrofia e ataxia-telangiectasia.

*Excipientes com efeito conhecido*

Zokinvy contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é essencialmente "isento de sódio".