

## Informations relatives à la prescription

### Informations relatives à la prescription (version abrégée)

**ZOKINVY ▼ 50 mg, 75 mg gélules dures (lonafarnib) - Veuillez consulter le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) avant de prescrire ce médicament.**

#### Présentations

Gélules dures de lonafarnib 50 mg (jaunes)/75 mg (orange clair).

#### Indications

Traitement des patients âgés de 12 mois et plus ayant reçu un diagnostic, confirmé par une analyse génétique, de syndrome d'Hutchinson-Gilford (progéria) ou d'une laminopathie progéroïde associée à un défaut de maturation avec soit une mutation hétérozygote dans le gène LMNA et une accumulation de protéines de type progérine ou une mutation homozygote ou en partie hétérozygote dans le gène ZMPSTE24.

#### Posologie et mode d'administration

*Posologie initiale* : Dans toutes les indications, la posologie initiale recommandée est de 115 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour. La formule de Du Bois doit être utilisée pour calculer la surface corporelle pour la dose. Les doses doivent être prises à environ 12 heures d'intervalle (le matin et le soir).

*Posologie d'entretien* : Après 4 mois de traitement à la posologie initiale de 115 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour, la posologie doit être augmentée à la dose d'entretien de 150 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour (le matin et le soir). Pour des informations complètes sur la posologie et l'administration, consultez le RCP complet.

#### Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A.
- Utilisation concomitante de médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4 (midazolam, atorvastatine, lovastatine et simvastatine).
- Patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Classe C sur l'échelle de Child-Pugh).

#### Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

*Âge à l'instauration du traitement* : Le traitement par lonafarnib doit être instauré immédiatement après la pose d'un diagnostic. Le bénéfice prévu du traitement par lonafarnib chez les patients atteints d'un syndrome d'Hutchinson-Gilford qui ont débuté le traitement à l'âge de 10 ans ou plus est moins important que chez ceux qui ont commencé le traitement à un âge plus précoce. Les avantages de l'instauration du traitement par lonafarnib chez les patients plus âgés doivent être mis en balance avec les effets indésirables (c.-à-d., vomissements, nausées et diarrhée) des premiers mois de traitement.

*Effets indésirables gastro-intestinaux et déshydratation* : Il convient de surveiller étroitement les effets indésirables gastro-intestinaux, en particulier pendant les 4 premiers mois du traitement.

*Patients nécessitant du midazolam par voie parentérale pour une intervention chirurgicale* :

L'administration concomitante du lonafarnib et du midazolam est contre-indiquée. Si l'administration de midazolam est nécessaire, le traitement par lonafarnib doit être arrêté 14 jours avant et 2 jours après l'administration du midazolam par voie parentérale.

*Anomalies de la fonction hépatique* : Une élévation des enzymes hépatiques a été signalée. Les signes et symptômes d'une fonction hépatique réduite doivent être évalués régulièrement. La

fonction hépatique doit être évaluée annuellement ou dès l'apparition ou l'aggravation de signes ou symptômes de trouble hépatique.

*Néphrotoxicité* : Les signes et symptômes d'une fonction rénale réduite doivent être évalués régulièrement. La fonction rénale doit être évaluée annuellement ou dès l'apparition ou l'aggravation de signes ou symptômes de trouble rénal.

*Toxicité rétinienne* : Un examen ophtalmologique doit être réalisé annuellement et dès l'apparition de toute nouvelle anomalie de la vision pendant le traitement.

*Utilisation concomitante d'inducteurs modérés et puissants du CYP3A* : L'utilisation concomitante peut réduire l'efficacité du lonafarnib ; ces médicaments doivent être évités.

*Utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A* : L'utilisation concomitante doit être évitée. Si une utilisation concomitante est inévitable, la dose de lonafarnib doit être réduite de 50 % ; il est également recommandé de surveiller le QTc.

*Utilisation concomitante d'inducteurs faibles du CYP3A* : L'utilisation concomitante peut réduire l'efficacité du lonafarnib ; ces médicaments doivent être évités. Si leur utilisation est inévitable, il n'est pas nécessaire de procéder à une adaptation posologique du lonafarnib.

*Sujets porteurs de polymorphismes dysfonctionnels connus dans le gène CYP3A4* : Les sujets porteurs de polymorphismes dysfonctionnels connus dans le gène CYP3A4 doivent débiter le traitement à 50 % de la dose indiquée. Il est nécessaire de surveiller le QTc.

*Autres syndromes progéroïdes* : Il ne faut pas s'attendre à ce que le lonafarnib soit efficace dans le traitement de syndromes progéroïdes causés par des mutations autres que celles qui sont observées dans les gènes LMNA ou ZMPSTE24 et des laminopathies qui ne sont pas associées à une accumulation de protéines de type progérine. Il ne faut pas s'attendre à ce que le lonafarnib soit efficace dans le traitement des syndromes progéroïdes suivants : syndrome de Werner, syndrome de Bloom, syndrome de Rothmund–Thomson, syndrome de Cockayne, syndrome du xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophie et ataxie-télangiectasie.

*Excipients à effet notoire* : Zokinvy contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A, l'atorvastatine, la lovastatine, la simvastatine et le midalozam est contre-indiquée. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A, de metformine et d'inducteurs puissants, modérés ou faibles du CYP3A n'est pas recommandée. La consommation d'aliments ou de jus à base de pamplemousse, de canneberges, de grenades ou d'oranges de Séville doit être évitée. Le lonafarnib doit être utilisé avec précaution s'il est associé à des inhibiteurs faibles du CYP3A, au lopéramide, à des substrats du CYP2C19 (oméprazole) et à des substrats de la P-glycoprotéine (digoxine, dabigatran).

### **Fertilité, grossesse et allaitement**

Le lonafarnib n'est pas recommandé pendant la grossesse, l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer qui n'ont pas recours à une contraception. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 1 semaine après la dernière dose. Les hommes dont la partenaire féminine est en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière dose. Il convient d'ajouter une méthode barrière en cas d'utilisation de stéroïdes systémiques pour la contraception. L'effet sur la fertilité des hommes et des femmes est inconnu.

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

Le lonafarnib a une faible incidence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants : vomissements, diarrhée, hausse de l'aspartate aminotransférase, hausse de l'alanine aminotransférase, perte d'appétit, nausées, douleurs abdominales, fatigue, perte de poids, constipation et infection des voies respiratoires supérieures. La majorité des effets indésirables sont survenus au cours des 4 premières semaines suivant l'instauration du traitement et, en règle générale, ont diminué progressivement à mesure que la durée du traitement se prolongeait. Les effets indésirables les plus graves sont la hausse de l'alanine aminotransférase, la hausse de l'aspartate aminotransférase, l'ischémie cérébrale, la pyrexie et la déshydratation. Pour des informations complètes sur les effets indésirables, consultez le RCP complet.

### **Catégorie juridique**

Médicament sur ordonnance uniquement.

### **Quantités dans les conditionnements et prix**

Conditionnement de 30 gélules dures.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

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

### **Codes de l'autorisation de mise sur le marché**

EU/1/22/1660/001-002

Les effets indésirables doivent être signalés. Appelez le 0805543046 pour en savoir plus et obtenir les formulaires de signalement. Les effets indésirables doivent également être signalés à

MedInfo\_Eiger@IQVIA.com

Date de la dernière révision du texte de l'API

8/1/2022

Signalement des effets indésirables

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

Appelez le **0805543046** pour savoir comment signaler les effets indésirables.

Vous devez également signaler les effets indésirables à Eiger Biopharmaceuticals à l'adresse

[MedInfo\\_Eiger@IQVIA.com](mailto:MedInfo_Eiger@IQVIA.com).

### **Indications et usage**

#### **Indications thérapeutiques**

Zokinvy est indiqué dans le traitement des patients âgés de 12 mois et plus qui ont reçu un diagnostic de syndrome de Hutchinson-Gilford confirmé par analyse génétique ou présentent une laminopathie progéroïde associée à un défaut de maturation avec soit une mutation hétérozygote dans le gène *LMNA* et une accumulation de protéines de type progérine ou une mutation homozygote ou en partie hétérozygote dans le gène *ZMPSTE24*.

#### **Limites de l'utilisation**

ZOKINVY est contre-indiqué chez les patients qui ne sont pas atteints d'un syndrome d'Hutchinson-Gilford ou d'une laminopathie progéroïde dont l'association avec un défaut de maturation a été établie. Compte tenu du mécanisme d'action de ZOKINVY, il ne faut pas s'attendre à ce que ce médicament soit efficace dans ces populations.

## **IMPORTANTES INFORMATIONS DE SÉCURITÉ**

### **Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou à un autre membre de la classe des farnésyltransférases, ou à l'un des excipients mentionnés dans le Résumé des caractéristiques du produit. Utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A. Utilisation concomitante de médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4, notamment midazolam, atorvastatine, lovastatine et simvastatine.

### **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### *Âge à l'instauration du traitement*

Le traitement par lonafarnib doit être instauré immédiatement après la pose d'un diagnostic. Les données cliniques indiquent que le bénéfice prévu du traitement par lonafarnib sur la survie des patients atteints du syndrome de Hutchinson-Gilford qui ont débuté le traitement à l'âge de 10 ans ou plus est moins important que pour ceux qui ont commencé le traitement à un âge plus précoce (voir rubrique 5.1 du RCP).

Les avantages de l'instauration du traitement par lonafarnib chez les patients plus âgés doivent être mis en balance avec les effets indésirables (c.-à-d., vomissements, nausées et diarrhée) des premiers mois de traitement.

#### *Effets indésirables gastro-intestinaux et déshydratation*

Des anomalies liées aux électrolytes (hypermagnésémie, hypokaliémie, hyponatrémie) ont été signalées (voir rubrique 4.8 du RCP). La sévérité des effets indésirables gastro-intestinaux, en particulier au cours des 4 premiers mois de traitement, doit être étroitement surveillée. En cas de survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux, il convient de surveiller régulièrement le poids du patient, son apport calorique et son apport hydrique. Dans certains cas, une diarrhée persistante peut entraîner une hypovolémie qui sera traitée par perfusion ou par voie orale. Les patients présentant une diarrhée et qui sont traités avec l'anti-diarrhéique lopéramide devront faire l'objet d'une surveillance des effets indésirables associés à une exposition plus élevée au lopéramide (voir rubrique 4.5 du RCP).

#### *Patients nécessitant du midazolam par voie parentérale pour une intervention chirurgicale*

L'administration concomitante de lonafarnib et de midazolam est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5 du RCP) en raison du risque plus élevé de sédation extrême et de dépression respiratoire. Chez les patients qui nécessitent une anesthésie à base de midazolam pour une intervention chirurgicale, le traitement par lonafarnib devra être arrêté 14 jours avant et 2 jours après l'administration de midazolam par voie parentérale.

#### *Anomalies de la fonction hépatique*

Une élévation des enzymes hépatiques, notamment l'aspartate aminotransférase ou l'alanine aminotransférase, a été signalée (voir rubrique 4.8 du RCP). Les signes et symptômes d'une fonction hépatique réduite doivent être évalués régulièrement. La fonction hépatique doit être évaluée annuellement ou dès l'apparition ou l'aggravation de signes ou symptômes de trouble hépatique.

#### *Néphrotoxicité*

Le lonafarnib a entraîné une néphrotoxicité chez le rat, avec changements de la chimie clinique et des résultats d'analyses d'urine, à des expositions sériques environ égales à la dose administrée aux humains (voir rubrique 5.3 du RCP). Les signes et symptômes d'une fonction rénale réduite doivent

être évalués régulièrement. La fonction rénale doit être évaluée annuellement ou dès l'apparition ou l'aggravation de signes ou symptômes de trouble rénal.

#### *Toxicité rétinienne*

Le lonafarnib a entraîné un déclin de la vision dépendante des bâtonnets en faible luminosité chez le singe à des expositions sériques équivalentes à la dose administrée aux humains (voir rubrique 5.3 du RCP). Un examen ophtalmologique doit être réalisé annuellement et dès l'apparition de toute nouvelle anomalie de la vision pendant le traitement.

#### *Utilisation concomitante d'inducteurs modérés et puissants du CYP3A*

L'utilisation concomitante d'inducteurs modérés ou puissants du CYP3A peut réduire l'efficacité du lonafarnib ; ces médicaments doivent être évités (voir rubrique 4.5 du RCP)

#### *Utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A*

L'utilisation concomitante du lonafarnib et d'inhibiteurs modérés du CYP3A doit être évitée. Si une utilisation concomitante est inévitable, la dose de lonafarnib doit être réduite de 50 % ; il est également recommandé de surveiller le QTc (voir rubriques 4.2 et 4.5 du RCP).

#### *Utilisation concomitante d'inducteurs faibles du CYP3A*

L'utilisation concomitante d'inducteurs faibles du CYP3A peut réduire l'efficacité du lonafarnib ; ces médicaments doivent être évités. Si leur utilisation est inévitable, il n'est pas nécessaire de modifier la dose du lonafarnib (voir rubrique 4.5 du RCP).

#### *Sujets porteurs de polymorphismes dysfonctionnels connus dans le gène CYP3A4*

Les sujets porteurs de polymorphismes dysfonctionnels connus dans le gène CYP3A4 doivent débiter le traitement à 50 % de la dose indiquée. La surveillance du QTc est nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.5 du RCP).

#### *Autres syndromes progéroïdes*

Il ne faut pas s'attendre à ce que le lonafarnib soit efficace dans le traitement de syndromes progéroïdes causés par des mutations autres que celles qui sont observées dans les gènes LMNA ou ZMPSTE24 et des laminopathies qui ne sont pas associées à une accumulation de protéines de type progérine. Il ne faut pas s'attendre à ce que le lonafarnib soit efficace dans le traitement des syndromes progéroïdes suivants : syndrome de Werner, syndrome de Bloom, syndrome de Rothmund–Thomson, syndrome de Cockayne, syndrome du xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophie et ataxie-télangiectasie.

#### *Excipients à effet notoire*

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