

Verschreibungsrichtlinien

Kurzfassung der Verschreibungsrichtlinien

ZOKINVY ▼ 50-mg-, 75-mg-Hartkapseln (Lonafarnib) – Bitte lesen Sie vor der Verordnung die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Darreichungsformen

50 mg (gelb) / 75 mg (hellorange) Lonafarnib-Hartkapseln

Indikationen

Behandlung von Patienten im Alter ab 12 Monaten mit einer genetisch bestätigten Diagnose des Hutchinson- Gilford-Progerie-Syndroms oder einer progeroiden Laminopathie mit Verarbeitungsfehler im Zusammenhang mit entweder einer heterozygoten LMNA-Mutation mit Akkumulation von progerinartigem Protein oder einer homozygoten oder compound-heterozygoten ZMPSTE24-Mutation.

Posologie und Verabreichungsmethode

Anfangsdosis: Bei allen Indikationen beträgt die empfohlene Anfangsdosis 115 mg/m² zweimal täglich. Zur Berechnung der Körperoberfläche für die Dosierung sollte die Du Bois-Formel verwendet werden. Die Dosen sollten in einem Abstand von rund 12 Stunden (morgens und abends) eingenommen werden.

Erhaltungsdosis: Nach viermonatiger Behandlung mit der Anfangsdosis von 115 mg/m² zweimal täglich sollte die Dosis auf eine Erhaltungsdosis von 150 mg/m² zweimal täglich (morgens und abends) gesteigert werden. Siehe vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für umfassende Informationen zur Posologie und Verabreichung.

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen die aktive Substanz oder einen Trägerstoff.
- Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Hemmern.
- Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert werden (Midazolam, Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin).
- Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh- Klasse C).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alter bei Behandlungsbeginn: Die Behandlung mit Lonafarnib sollte unmittelbar nach der Diagnosestellung begonnen werden. Der erwartete Überlebensvorteil der Lonafarnib-Behandlung bei Hutchinson-Gilford-Progerie- Syndrom (HGPS)-Patienten, die mit der Behandlung im Alter von 10 Jahren oder älter begonnen haben, ist geringer im Vergleich zu denen, die in einem jüngeren Alter begonnen haben. Der Behandlungsbeginn mit Lonafarnib bei älteren Patienten sollte gegenüber den Nebenwirkungen (z. B. Erbrechen, Übelkeit und Durchfall) in den ersten Behandlungsmonaten abgewogen werden.

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse und Dehydrierung: Die Schwere von gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen muss eng überwacht werden, insbesondere in den ersten 4 Monaten der Behandlung.

Patienten, die parenterales Midazolam für einen chirurgischen Eingriff benötigen: Die gleichzeitige Verabreichung von Lonafarnib und Midazolam ist kontraindiziert. Falls Midazolam erforderlich ist, muss die Lonafarnib-Behandlung 14 Tage vor und 2 Tage nach der Verabreichung von parenteralem Midazolam abgesetzt werden.

Abnormale Leberfunktion: Es wurden erhöhte Leberenzyme berichtet. Die Anzeichen und Symptome einer verringerten Leberfunktion müssen durchgehend beurteilt werden. Die Leberfunktion muss jährlich oder bei Auftreten neuer oder sich verschlechternder Anzeichen oder Symptome einer Leber-Dysfunktion gemessen werden.

Nephrotoxizität: Die Anzeichen und Symptome einer verringerten Nierenfunktion müssen durchgehend beurteilt werden. Die Nierenfunktion muss jährlich oder bei Auftreten neuer oder sich verschlechternder Anzeichen oder Symptome, die mit einer Nieren-Dysfunktion im Zusammenhang stehen, gemessen werden.

Retinale Toxizität: Eine Augenuntersuchung muss jährlich und bei Auftreten von Sehstörungen während der Behandlung erfolgen.

Gleichzeitige Anwendung mäßiger und starker CYP3A-Induktoren: Die gleichzeitige Anwendung kann die Wirksamkeit von Lonafarnib reduzieren und sollte vermieden werden.

Gleichzeitige Anwendung mäßiger CYP3A-Hemmer: Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden. Falls die gleichzeitige Anwendung unvermeidbar ist, sollte die Lonafarnib-Dosis um 50 % reduziert werden und ein QTc-Monitoring wird empfohlen.

Gleichzeitige Anwendung schwacher CYP3A-Induktoren: Die gleichzeitige Anwendung kann die Wirksamkeit von Lonafarnib reduzieren und sollte vermieden werden. Falls deren Anwendung unvermeidbar ist, ist keine Dosisanpassung von Lonafarnib nötig.

Patienten mit bekannten dysfunktionalen Polymorphismen in CYP3A4: Patienten mit einem bekannten dysfunktionalen Polymorphismus in CYP3A4 sollten die Behandlung mit 50 % der indizierten Dosis beginnen. Ein QTc-Monitoring ist nötig.

Andere progeroide Syndrome: Es wird nicht erwartet, dass Lonafarnib bei der Behandlung von progeroiden Syndromen, die von Mutationen in anderen Genen als LMNA oder ZMPSTE24 hervorgerufen werden, und von Laminopathien, die nicht mit der Akkumulation von progerinartigen Proteinen zusammenhängen, wirksam ist. Es wird nicht erwartet, dass Lonafarnib bei der Behandlung folgender progeroider Syndrome wirksam ist: Werner-Syndrom, Bloom-Syndrom, Rothmund-Thomson-Syndrom, Cockayne-Syndrom, Xeroderma pigmentosum, Trichothiodystrophie und Ataxia-telangiectasia.

Trägerstoffe mit bekannter Wirkung: Zokinvy enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, ist also im Wesentlichen frei von Natrium.

Interaktion mit anderen Medizinprodukten und andere Formen der Interaktion

Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Hemmern, Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin, Midazolam ist kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung mit mäßigen CYP3A-Hemmern, Metformin, starken, mäßigen oder schwachen CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen. Die Einnahme von Speisen und Säften, die Grapefruit, Cranberrys/Preiselbeeren, Granatapfel oder Seville-Orangen enthalten, sollte vermieden werden. Lonafarnib sollte mit Vorsicht angewandt werden bei gleichzeitiger Gabe von schwachen CYP3A-Hemmern, Loperamid, CYP2C19-Substraten (Omeprazol) und P-Glykoprotein-Substraten (Digoxin, Dabigatran).

Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Stillen

Lonafarnib wird während der Schwangerschaft, des Stillens und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel verwenden, nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis wirksame Verhütungsmittel verwenden. Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis wirksame Verhütungsmittel verwenden. Eine Barrieremethode muss zusätzlich angewandt werden, falls systemische Steroide zur Verhütung verwendet werden. Die Auswirkung auf die männliche und weibliche Fruchtbarkeit ist unbekannt.

Auswirkung auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lonafarnib hat einen geringfügigen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Unerwünschte Wirkungen

Die am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse sind Erbrechen, Durchfall, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Alanin-Aminotransferase, verminderter Appetit, Übelkeit, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Verstopfung und Infektionen der oberen Atemwege. Die meisten unerwünschten Ereignisse traten innerhalb der ersten 4 Wochen nach Behandlungsbeginn auf und gingen im Allgemeinen mit zunehmender Behandlungsdauer stetig zurück. Die schwerwiegendsten unerwünschten Ereignisse sind erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, zerebrale Ischämie, Pyrexie und Dehydrierung. Siehe vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für umfassende Informationen zu unerwünschten Wirkungen.

Rechtliche Kategorie

Verschreibungspflichtiges Medikament.

Packungsmengen und Kosten

Packungsgröße mit 30 Hartkapseln

Zulassungsinhaber

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

Nummern der Genehmigung für das Inverkehrbringen

EU/1/22/1660/001-002

Unerwünschte Ereignisse sind zu melden. Meldeformulare und Informationen erhalten Sie unter der Telefonnummer 08007242409. Unerwünschte Ereignisse sind ebenfalls zu melden an

MedInfo_Eiger@IQVIA.com

Datum der letzten Überarbeitung des API-Texts

8/1/2022

Meldung von unerwünschten Ereignissen

▼ Dieses medizinische Produkt untersteht einer zusätzlichen Überwachung. Dadurch lassen sich neue Sicherheitsdaten schnell identifizieren. Angehörige der Heilberufe werden gebeten, jeden Verdacht auf ein unerwünschtes Ereignis zu melden.

Informationen zur Meldung unerwünschter Ereignisse erhalten Sie unter der Telefonnummer **0800 7242409**

Unerwünschte Ereignisse sind ebenfalls zu melden an Eiger Biopharmaceuticals unter

MedInfo_Eiger@IQVIA.com.

Indikation und Anwendung

Therapeutische Indikationen

Zokinvy ist indiziert für die Behandlung von Patienten im Alter ab 12 Monaten mit einer genetisch bestätigten Diagnose des Hutchinson-Gilford-Progerie- Syndroms oder einer progeroiden

Laminopathie mit Verarbeitungsfehler im Zusammenhang mit entweder einer heterozygoten *LMNA*-Mutation mit Akkumulation von progerinartigem Protein oder einer homozygoten oder compound-heterozygoten *ZMPSTE24*-Mutation.

Anwendungsbeschränkung

ZOKINVY ist nicht indiziert zur Anwendung bei Patienten mit anderen progeroiden Syndromen als dem HGPS oder mit progeroiden Laminopathien, bei denen bekanntermaßen kein Verarbeitungsfehler vorliegt. Aufgrund des Wirkmechanismus kann nicht erwartet werden, dass ZOKINVY in diesen Patientenpopulationen wirksam ist.

WICHTIGE SICHERHEITSINFORMATIONEN

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen die aktive Substanz oder ein anderes Mitglied der Farnesyltransferase-Klasse oder gegen einen der Trägerstoffe, wie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgeführt. Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Hemmern. Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert werden, wie Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alter bei Behandlungsbeginn

Die Behandlung mit Lonafarnib sollte unmittelbar nach der Diagnosestellung begonnen werden. Die klinischen Daten weisen darauf hin, dass der erwartete Überlebensvorteil der Behandlung mit Lonafarnib bei Patienten mit dem Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom (HGPS), die mit der Behandlung im Alter von 10 Jahren oder älter begonnen haben, geringer ist im Vergleich zu denen, die in einem jüngeren Alter begonnen haben (siehe Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

Der Behandlungsbeginn mit Lonafarnib bei älteren Patienten sollte gegenüber den Nebenwirkungen (z. B. Erbrechen, Übelkeit und Durchfall) in den ersten Behandlungsmonaten abgewogen werden.

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse und Dehydrierung

Abnormale Elektrolyte (Hypermagnesiämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Die Schwere von gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen, insbesondere in den ersten 4 Monaten der Behandlung, muss eng überwacht werden. Falls gastrointestinale unerwünschte Ereignisse auftreten, muss eine regelmäßige Überwachung des Gewichts des Patienten, der Kalorienzufuhr und der Aufnahme des Flüssigkeitsvolumens erfolgen. In einigen Fällen kann anhaltender Durchfall zu einer Hypovolämie führen, die mit Infusionen oder oral behandelt werden muss. Patienten, die bei Durchfall mit dem Antidiarrhoikum Loperamid behandelt werden, müssen auf unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit einer erhöhten Exposition gegenüber Loperamid überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

Patienten, die parenterales Midazolam für einen chirurgischen Eingriff benötigen

Die gleichzeitige Verabreichung von Lonafarnib und Midazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels), da ein erhöhtes Risiko für eine extreme Sedierung und Atemdepression besteht. Bei Patienten, die Midazolam als Bestandteil der Anästhesie bei einem chirurgischen Eingriff benötigen, muss die Lonafarnib-Behandlung 14 Tage vor und 2 Tage nach der Verabreichung von parenteralem Midazolam abgesetzt werden.

Abnormale Leberfunktion

Es wurden erhöhte Leberenzyme, wie Aspartat-Aminotransferase oder Alanin-Aminotransferase, berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Anzeichen und Symptome einer verringerten Leberfunktion müssen durchgehend beurteilt werden. Die

Leberfunktion muss jährlich oder bei Auftreten neuer oder sich verschlechternder Anzeichen oder Symptome einer Leber-Dysfunktion gemessen werden.

Nephrotoxizität

Lonafarnib verursachte bei Ratten Nephrotoxizität mit Veränderungen der klinischen Chemie und der Urinanalyse bei Expositionen, die annähernd der menschlichen Dosis entsprachen (siehe Abschnitt 5.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Anzeichen und Symptome einer verringerten Nierenfunktion müssen durchgehend beurteilt werden. Die Nierenfunktion muss jährlich oder bei Auftreten neuer oder sich verschlechternder Anzeichen oder Symptome, die mit einer Nieren-Dysfunktion im Zusammenhang stehen, gemessen werden.

Retinale Toxizität

Lonafarnib verursachte bei Affen eine stäbchenabhängige Abnahme des Sehvermögens bei schwachem Licht bei Plasmaexpositionen, die denen ähnlich waren, die mit der menschlichen Dosis erreicht wurden (siehe Abschnitt 5.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Eine Augenuntersuchung sollte jährlich und bei Auftreten von Sehstörungen während der Behandlung erfolgen.

Gleichzeitige Anwendung mäßiger und starker CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung mäßiger und starker CYP3A-Induktoren kann die Wirksamkeit von Lonafarnib reduzieren und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

Gleichzeitige Anwendung mäßiger CYP3A-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Lonafarnib und mäßigen CYP3A-Hemmern sollte vermieden werden. Falls die gleichzeitige Anwendung unvermeidbar ist, sollte die Lonafarnib-Dosis um 50 % reduziert werden und ein QTc-Monitoring wird empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

Gleichzeitige Anwendung schwacher CYP3A- Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung schwacher CYP3A- Induktoren kann die Wirksamkeit von Lonafarnib reduzieren und sollte vermieden werden. Falls deren Anwendung unvermeidbar ist, ist keine Dosisanpassung von Lonafarnib nötig (siehe Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

Patienten mit bekannten dysfunktionalen Polymorphismen in CYP3A4

Patienten mit einem bekannten dysfunktionalen Polymorphismus in CYP3A4 sollten die Behandlung mit 50 % der indizierten Dosis beginnen. Ein QTc- Monitoring ist nötig (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

Andere progeroide Syndrome

Es wird nicht erwartet, dass Lonafarnib bei der Behandlung von progeroiden Syndromen, die von Mutationen in anderen Genen als LMNA oder ZMPSTE24 hervorgerufen werden, und von Laminopathien, die nicht mit der Akkumulation von progerinartigen Proteinen zusammenhängen, wirksam ist. Es wird nicht erwartet, dass Lonafarnib bei der Behandlung folgender progeroider Syndrome wirksam ist: Werner-Syndrom, Bloom-Syndrom, Rothmund-Thomson-Syndrom, Cockayne-Syndrom, Xeroderma pigmentosum, Trichothiodystrophie und Ataxia-telangiectasia.

Trägerstoffe mit bekannter Wirkung

Zokinvy enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, ist also im Wesentlichen frei von Natrium.