

## **BIJLAGE I**

### **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ 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. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zokinvy 50 mg harde capsules

Zokinvy 75 mg harde capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zokinvy 50 mg harde capsules

Elke capsule bevat 50 mg lonafarnib.

Zokinvy 75 mg harde capsules

Elke capsule bevat 75 mg lonafarnib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule)

Zokinvy 50 mg harde capsules

Harde capsule maat 4 (5 mm x 14 mm), ondoorzichtig geel met 'LNF' en '50' in zwarte opdruk.

Zokinvy 75 mg harde capsules

Harde capsule maat 3 (6 mm x 16 mm), ondoorzichtig lichtoranje met 'LNF' en '75' in zwarte opdruk.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Zokinvy is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten van 12 maanden en ouder met een genetisch bevestigde diagnose van het Hutchinson-Gilfordprogeriasyndroom 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.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met bevestigde progeroïde syndromen of zeldzame genetische stofwisselingsyndromen.

Dosering

*Aanvangsdosis*

De aanbevolen aanvangsdosis is 115 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags voor alle indicaties. Om de juiste dosering te bepalen dient het lichaamsoppervlak te worden berekend aan de hand van de Du Bois-formule, die ook is gebruikt in het klinisch onderzoek. Alle totale dagelijkse doses moeten worden afgerond tot de dichtstbijzijnde 25 mg en worden opgesplitst in twee gelijke of bijna gelijke doses (zie tabel 1). De doses moeten met een tussenpoos van ongeveer twaalf uur worden ingenomen ('s ochtends en 's avonds).

**Tabel 1: Aanbevolen aanvangsdosis en toedieningsschema voor dosering op basis van 115 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak**

| Lichaamsoppervlak (m <sup>2</sup> ) | Totale dagelijkse dosis, afgerond tot de dichtstbijzijnde 25 mg | Aantal capsules ochtenddos |                  | Aantal capsules avonddos |                  |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------|--------------------------|------------------|
|                                     |                                                                 | 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                        |                  |

\* Voor patiënten met een lichaamsoppervlak van 0,30 m<sup>2</sup> tot 0,38 m<sup>2</sup> moet de inhoud van een capsule van 75 mg worden gemengd met 10 ml sinaasappelsap. De helft van het mengsel (5 ml) is gelijk aan een dosis van 37,5 mg lonafarnib. Deze dosis wordt tweemaal daags bereid en ingenomen (zie rubriek 6.6).

#### *Onderhoudsdosis*

Na vier maanden behandeling met de aanvangsdosis van 115 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags dient de dosis te worden verhoogd tot de onderhoudsdosis van 150 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags ('s ochtends en 's avonds). Alle totale dagelijkse doses moeten worden afgerond tot de dichtstbijzijnde 25 mg en worden opgesplitst in twee gelijke of bijna gelijke doses (zie tabel 2).

**Tabel 2: Aanbevolen onderhoudsdosis en toedieningsschema voor dosering op basis van 150 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak**

| Lichaamsoppervlak (m <sup>2</sup> ) | Totale dagelijkse dosis, afgerond tot de dichtstbijzijnde 25 mg | Aantal capsules ochtenddos |                  | Aantal capsules avonddos |                  |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------|--------------------------|------------------|
|                                     |                                                                 | 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                |

#### *Gemiste dosis*

Een gemiste dosis dient zo snel mogelijk maar maximaal acht uur vóór de volgende geplande dosis met voedsel te worden ingenomen. Als er minder dan acht uur tot de volgende geplande dosis overblijft, moet de gemiste dosis worden overgeslagen en moet het doseringsschema bij de volgende geplande dosis worden hervat.

*Patiënten met een lichaamsoppervlak van 0,30 m<sup>2</sup> tot 0,38 m<sup>2</sup> die de aanvangsdosis van 115 mg/m<sup>2</sup> innemen*

Er dient een dagelijkse dosis van 75 mg (37,5 mg tweemaal daags) aan de patiënten te worden toegediend. De inhoud van een capsule lonafernib 75 mg dient te worden gemengd met 10 ml sinaasappelsap. Slechts de helft van dit mengsel van 10 ml wordt gebruikt (zie rubriek 6.6).

*Dosisaanpassing voor patiënten die last hebben van aanhoudend braken en/of aanhoudende diarree met uitdroging of gewichtsverlies tot gevolg*

Voor patiënten bij wie de dosis is verhoogd tot 150 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags en die herhaaldelijk episoden doormaken van braken en/of diarree met uitdroging of gewichtsverlies tot gevolg (zie rubriek 4.4), kan de dosering worden verlaagd tot de aanvangsdosis van 115 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags. Alle dagelijkse doses moeten worden afgerond tot de dichtstbijzijnde 25 mg en worden opgesplitst in twee gelijke of bijna gelijke doses (zie tabel 1).

*Preventie of behandeling van braken en/of diarree met uitdroging of gewichtsverlies tot gevolg*

Er kan worden overwogen om braken en/of diarree te voorkomen of te behandelen met een antiBRAAKmiddel en/of een diarreeremmer (zie rubriek 4.4).

*Dosisaanpassing voor patiënten bij wie gelijktijdig gebruik van een matige CYP3A-remmer niet te vermijden is (zie rubriek 4.5)*

De dagelijkse dosis lonafernib van de patiënt moet met 50 % worden verlaagd en de verlaagde dagelijkse dosis moet in twee gelijke doses worden verdeeld. Elke dosis moet worden afgerond tot de dichtstbijzijnde 25 mg. Het doseringsschema is 25 mg tweemaal daags, 50 mg tweemaal daags of 75 mg tweemaal daags. Patiënten met een verlaagde dagelijkse dosis van 50 mg (25 mg tweemaal daags) moeten de inhoud van een capsule lonafernib 50 mg mengen met 10 ml sinaasappelsap om de juiste dosering te verkrijgen. Slechts de helft (5 ml) van dit mengsel van 10 ml wordt ingenomen (zie rubriek 6.6). QTc-controle wordt aanbevolen zolang de patiënt gelijktijdig een matige CYP3A-remmer gebruikt en wordt behandeld met 50 % van de geïndiceerde dosis lonafernib. 14 dagen nadat de behandeling met de matige CYP3A-remmer is stopgezet, dient de patiënt de op basis van het lichaamsoppervlak geïndiceerde dosis lonafernib te hervatten.

*Dosisaanpassing voor patiënten die gelijktijdig een zwakke CYP3A-remmer gebruiken en aanhoudende toxiciteit vertonen (zie rubriek 4.5)*

De dagelijkse dosis lonafernib van de patiënt moet met 50 % worden verlaagd en de verlaagde dagelijkse dosis moet in twee gelijke doses worden verdeeld. Elke dosis moet worden afgerond tot de dichtstbijzijnde 25 mg. Het doseringsschema is 25 mg tweemaal daags, 50 mg tweemaal daags of 75 mg tweemaal daags. Patiënten met een verlaagde dagelijkse dosis van 50 mg (25 mg tweemaal daags) moeten de inhoud van een capsule lonafernib 50 mg mengen met 10 ml sinaasappelsap om de juiste dosering te verkrijgen. Slechts de helft (5 ml) van dit mengsel van 10 ml wordt ingenomen (zie rubriek 6.6). QTc-controle wordt aanbevolen zolang de patiënt gelijktijdig een zwakke CYP3A-remmer gebruikt en wordt behandeld met 50 % van de geïndiceerde dosis lonafernib vanwege aanhoudende toxiciteit. 14 dagen nadat de toxiciteit volledig is verdwenen of de behandeling met de zwakke CYP3A-remmer is stopgezet, dient de patiënt de op basis van het lichaamsoppervlak geïndiceerde dosis lonafernib te hervatten.

*Dosisaanpassing voor patiënten met bekende disfunctionele CYP3A4-polymorfismen*

De dagelijkse dosis lonafernib van de patiënt moet met 50 % worden verlaagd en de verlaagde dagelijkse dosis moet in twee gelijke doses worden verdeeld. Elke dosis moet worden afgerond tot de dichtstbijzijnde 25 mg. Het doseringsschema is 25 mg tweemaal daags, 50 mg tweemaal daags of 75 mg tweemaal daags. Patiënten met een verlaagde dagelijkse dosis van 50 mg (25 mg tweemaal daags) moeten de inhoud van een capsule lonafernib 50 mg mengen met 10 ml sinaasappelsap om de juiste dosering te verkrijgen. Slechts de helft (5 ml) van dit mengsel van 10 ml wordt ingenomen (zie rubriek 6.6). QTc-controle wordt aanbevolen.

*Dosisaanpassing voor patiënten die parenteraal midazolam nodig hebben met het oog op een chirurgische ingreep*

Gelijktijdig gebruik van midazolam is gecontra-indiceerd (zie de rubrieken 4.3 en 4.5). Patiënten die parenteraal toegediend midazolam nodig hebben voor een chirurgische ingreep, dienen het gebruik van lonafarnib gedurende 14 dagen vóór en 2 dagen na de toediening van midazolam stop te zetten.

*Specifieke wisselwerking met eten en drinken*

Lonafarnib mag niet worden ingenomen met voedsel of sap dat grapefruit, cranberry's, granaatappel of Sevilla-sinaasappelen – ook wel zure of bittere sinaasappelen genoemd – bevat (bijv. sinaasappelmarmelade) (zie rubriek 4.5). Het innemen van lonafarnib met eten of drinken dat deze vruchten of vruchtensappen bevat, kan het risico verhogen op bijwerkingen die met lonafarnib in verband worden gebracht.

### Bijzondere populaties

*Patiënten met leverinsufficiëntie*

De dosering hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (respectievelijk Child-Pughklasse A of B). Lonafarnib is gecontra-indiceerd voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pughklasse C) (zie de rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

*Patiënten met nierinsufficiëntie*

Lonafarnib is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. Aangezien lonafarnib en de metaboliet HM21 slechts in beperkte mate via de urine worden uitgescheiden, hoeft de dosering niet te worden aangepast voor patiënten met nierinsufficiëntie (zie de rubrieken 4.4 en 5.2).

*Pediatrische patiënten*

De dosering is gelijk bij volwassenen en kinderen van 12 maanden en ouder.

De veiligheid en werkzaamheid van lonafarnib bij kinderen jonger dan 12 maanden zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1).

### Wijze van toediening

Lonafarnib is bedoeld voor oraal gebruik. De capsule moet in haar geheel worden doorgeslikt, zonder erop te kauwen. Elke dosis moet met voedsel worden ingenomen.

Patiënten die geen hele capsule kunnen doorslikken, kunnen de instructies in rubriek 6.6 raadplegen voor het mengen van de inhoud van een capsule met sinaasappelsap.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor een ander geneesmiddel uit de categorie farnesyltransferasen, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A-remmers (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A4, zoals midazolam, atorvastatine, lovastatine en simvastatine (zie de rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5).

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pughklasse C) (zie rubriek 5.2).

## **4.4 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. 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).

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). 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).

#### 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) 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). Teken 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). Teken 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 die in verband worden gebracht met 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). 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).

#### Gelijktijdig gebruik van matige CYP3A-remmers

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

#### Gelijktijdig gebruik van zwakke CYP3A-inductoren

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

#### 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 (zie de rubrieken 4.2 en 4.5).

#### Andere progeroïde syndromen

Lonafernib 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. Lonafernib zal naar verwachting niet werkzaam zijn voor de behandeling van de volgende progeroïde syndromen: het syndroom van Werner, het syndroom van Bloom, het Rothmund-Thomsonsyndroom, 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.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Sterke CYP3A-remmers

Bij de gelijktijdige toediening van lonafernib en ketoconazol – een sterke CYP3A-remmer – aan gezonde volwassen proefpersonen, verhoogde het ketoconazol (200 mg voor vijf doses) de  $C_{max}$  van lonafernib (enkelvoudige dosis van 50 mg) met 270 % en de AUC van lonafernib met 425 %. Dit kan leiden tot een verhoogd risico op bijwerkingen. Daarom is gelijktijdig gebruik van lonafernib en sterke CYP3A-remmers gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### Matige CYP3A-remmers

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met matige CYP3A-remmers. Gelijktijdig gebruik van lonafernib en een matige CYP3A-remmer dient te worden vermeden (zie de rubrieken 4.2 en 4.4).

#### Specifieke HMG-CoA-reductaseremmers

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. De HMG-CoA-reductaseremmers atorvastatine, lovastatine en simvastatine zijn alle drie afhankelijk van CYP3A voor hun metabolisme. Lonafernib is *in vivo* een krachtige mechanismegebaseerde CYP3A-remmer en bij gelijktijdige toediening met atorvastatine, lovastatine of simvastatine wordt verwacht dat het de plasmaconcentraties van deze statines verhoogt. Dit resulteert in een verhoogd risico op myopathie, met inbegrip van rhabdomyolyse. Daarom is gelijktijdig gebruik van lonafernib en atorvastatine, lovastatine of simvastatine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

## Midazolam

Bij de gelijktijdige toediening van lonafernib en midazolam aan gezonde volwassen proefpersonen, verhoogde een meervoudige dosis lonafernib (100 mg tweemaal daags gedurende vijf opeenvolgende dagen) de  $C_{max}$  van midazolam (enkelvoudige orale dosis van 3 mg) met 180 % en de AUC van midazolam met 639 %. Deze interactie verhoogt daardoor het risico op extreme sedatie en ademhalingsdepressie. Daarom is gelijktijdig gebruik van lonafernib en midazolam gecontra-indiceerd (zie de rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

## Sterke CYP3A-inductoren

De gelijktijdige toediening van een enkelvoudige orale dosis van 50 mg lonafernib (in combinatie met een enkelvoudige orale dosis van 100 mg ritonavir) na 600 mg rifampine eenmaal daags gedurende acht dagen leidde tot een verlaging van de  $C_{max}$  van lonafernib van 92 % en een verlaging van de AUC van 98 % ten opzichte van behandeling met alleen rifampine bij gezonde volwassen proefpersonen. Er zijn geen werkzaamheidsgegevens beschikbaar waaruit blijkt dat lonafernib werkzaam blijft bij gelijktijdige toediening met een sterke CYP3A-inductor. Daarom moet gelijktijdig gebruik van lonafernib en een sterke CYP3A-inductor worden vermeden en moet naar therapeutische alternatieven worden gezocht (zie rubriek 4.4).

## Matige CYP3A-inductoren

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met matige CYP3A-inductoren. Er zijn geen werkzaamheidsgegevens beschikbaar waaruit blijkt dat lonafernib werkzaam blijft bij gelijktijdige toediening met een matige CYP3A-inductor. Daarom moet gelijktijdig gebruik van lonafernib en een matige CYP3A-inductor worden vermeden en moet naar therapeutische alternatieven worden gezocht (zie rubriek 4.4).

## Zwakke CYP3A-inductoren

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met zwakke CYP3A-inductoren. Er zijn geen werkzaamheidsgegevens beschikbaar waaruit blijkt dat lonafernib werkzaam blijft bij gelijktijdige toediening met een zwakke CYP3A-inductor. Daarom moet gelijktijdig gebruik van lonafernib en een zwakke CYP3A-inductor worden vermeden en moet naar therapeutische alternatieven worden gezocht (zie de rubrieken 4.2 en 4.4). Als gelijktijdige toediening met een zwakke CYP3A-inductor onvermijdelijk is, moet de huidige dosis lonafernib worden gehandhaafd. Als de dosis van de patiënt nog niet is verhoogd naar de onderhoudsdosis van 150 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags, moet het tijdstip van de geplande dosisverhoging worden aangehouden.

## Voedsel en specifieke sappen die van invloed zijn op het metabolisme van lonafernib

Grapefruit, cranberry's, granaatappel en Sevilla-sinaasappelen – ook wel zure of bittere sinaasappelen genoemd – (bijv. in sinaasappelmarmelade) remmen het CYP3A-systeem. De inname van voedsel of sap dat deze vruchten bevat, moet worden vermeden tijdens het gebruik van lonafernib (zie rubriek 4.2).

## Zwakke CYP3A-remmers

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met zwakke CYP3A-remmers. Aanpassing van de dosis wordt niet noodzakelijk geacht; als gelijktijdig gebruik van een zwakke CYP3A-remmer echter aanhoudende toxiciteit veroorzaakt, dient de dosis lonafernib met 50 % te worden verlaagd en wordt QTc-controle aanbevolen (zie de rubrieken 4.2 en 6.6).

## Loperamide

Bij de gelijktijdige toediening van lonafernib en loperamide aan gezonde volwassen proefpersonen, verhoogde een meervoudige dosis lonafernib (100 mg tweemaal daags gedurende vijf opeenvolgende



dagen) de  $C_{\max}$  van loperamide (enkelvoudige orale dosis van 2 mg) met 214 % en de AUC van loperamide met 299 %. De dosis loperamide mag niet hoger zijn dan 1 mg per dag (zie rubriek 4.4). Indien meer dan 1 mg loperamide per dag moet worden toegediend, dient de dosis langzaam en met de nodige voorzichtigheid te worden verhoogd om diarree te behandelen.

#### CYP2C19-substraten

Bij de gelijktijdige toediening van lonafarnib en het CYP2C19-substraat omeprazol aan gezonde volwassen proefpersonen, verhoogde een meervoudige dosis lonafarnib (75 mg tweemaal daags gedurende vijf opeenvolgende dagen) de  $C_{\max}$  van omeprazol (enkelvoudige orale dosis van 40 mg) met 28 % en de AUC van omeprazol met 60 %. Patiënten die CYP2C19-substraten als geneesmiddel gebruiken, dienen te worden gecontroleerd op mogelijke bijwerkingen zolang dit duurt, waarbij de dosis zo nodig moet worden aangepast.

#### MATE1 en MATE2-K

Op basis van in-vitrogegevens blijkt lonafarnib bij klinisch relevante maximale systemische concentraties op te treden als MATE1/MATE2-K-remmer die een klinisch relevante interactie zou kunnen bespoedigen. Momenteel is metformine het enige vastgestelde klinisch relevante substraat van MATE1/MATE2-K. Gelijktijdig gebruik van metformine en lonafarnib dient te worden vermeden. Als de patiënt metformine nodig heeft, dient de arts hem of haar nauwlettend te controleren op interacties met lonafarnib.

#### P-glycoproteïnesubstraten

Bij de gelijktijdige toediening van lonafarnib en het P-glycoproteïnesubstraat fexofenadine aan gezonde volwassen proefpersonen, verhoogde een meervoudige dosis lonafarnib (100 mg tweemaal daags gedurende vijf opeenvolgende dagen) de  $C_{\max}$  van fexofenadine (enkelvoudige orale dosis van 180 mg) met 21 % en de AUC van fexofenadine met 24 %. Wanneer lonafarnib gelijktijdig wordt toegediend met P-glycoproteïnesubstraten (bijv. digoxine, dabigatran), waarbij minimale concentratieveranderingen kunnen leiden tot ernstige of levensbedreigende toxiciteit, moet de patiënt worden gecontroleerd op bijwerkingen en moet de dosis P-glycoproteïnesubstraat worden verlaagd in overeenstemming met de goedgekeurde productetikettering ervan.

#### OCT1-substraten

In-vitro-onderzoeken wijzen erop dat lonafarnib bij klinisch relevante systemische concentraties optreedt als OCT1-remmer. De klinische relevantie hiervan is momenteel echter niet bekend.

#### Orale anticonceptiemiddelen

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd bij de gelijktijdige toediening van lonafarnib en een oraal anticonceptiemiddel. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling met Zokinvy en gedurende ten minste één week na de laatste dosis een effectieve anticonceptiemethode gebruiken (zie rubriek 4.6).

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling met Zokinvy en 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 met Zokinvy en gedurende ten minste drie maanden na de laatste dosis een effectieve anticonceptiemethode gebruiken.

De effecten van Zokinvy op anticonceptiesteroïden zijn niet onderzocht. Als systemische steroïden worden gebruikt voor anticonceptie, moet daarnaast een barrièremethode worden toegepast.

### Zwangerschap

Er zijn geen of slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van lonafarnib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Lonafarnib wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap of door vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of lonafarnib in de menselijke moedermelk wordt uitgescheiden. Uit dieronderzoek is gebleken dat lonafarnib in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor meer informatie). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt dan wel de behandeling met lonafarnib moet worden stopgezet, waarbij zowel het voordeel van borstvoeding voor het kind als het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van lonafarnib op de vruchtbaarheid bij de mens. In dieronderzoek leidde lonafarnib tot veranderingen in de mannelijke en vrouwelijke geslachtsorganen en tot resorptie (zie rubriek 5.3). Het potentiële effect van lonafarnib op de vruchtbaarheid bij de mens is momenteel niet bekend.

## **4.7 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. Na toediening van lonafarnib kan vermoeidheid optreden (zie rubriek 4.8).

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn: braken (86 %), diarree (78 %), verhoogde concentraties aspartaataminotransferase (64 %), verhoogde concentraties alanineaminotransferase (50 %), verminderde eetlust (41 %), nausea (38 %), buikpijn (35 %), vermoeidheid (29 %), gewichtsverlies (27 %), constipatie (18 %) en bovenste-luchtweginfectie (11 %). 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 concentraties alanineaminotransferase (3,6 %), verhoogde concentraties aspartaataminotransferase (3,6 %), cerebrale ischemie (3,2 %), pyrexie (1,6 %) en dehydratie (1,6 %).

### Tabel met de lijst van bijwerkingen

In tabel 3 worden de bijwerkingen weergegeven die tijdens de klinische onderzoeken zijn opgetreden, uitgesplitst naar systeem/orgaanklasse en voorkeursterm. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens

niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende frequentie per systeem/orgaanklasse.

**Tabel 3: Bijwerkingen**

| <b>Systeem/orgaanklasse</b>                               | <b>Zeer vaak</b>                                                                                      | <b>Vaak</b>                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecties en parasitaire aandoeningen                     | Bovenste-luchtweginfectie                                                                             | Infectie<br>Rinitis<br>Gastro-enteritis<br>Influenza<br>Pustel in de mond<br>Perirectaal abces<br>Pneumonie<br>Sinusitis |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen                        | Hemoglobine verlaagd                                                                                  | Wittebloedceltelling verlaagd                                                                                            |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen                    | Verminderde eetlust<br>Gewicht verlaagd                                                               | Dehydratie<br>Hypermagnesiëmie<br>Hypokaliëmie<br>Hypoalbuminemie<br>Hyponatriëmie                                       |
| Psychische stoornissen                                    |                                                                                                       | Zwaarmoedige stemming                                                                                                    |
| Zenuwstelselaandoeningen                                  |                                                                                                       | Cerebrale ischemie<br>Hoofdpijn<br>Duizeligheid<br>Paresthesie                                                           |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen |                                                                                                       | Hoesten<br>Bloedneus<br>Laryngeale/orofaryngeale pijn<br>Neusverstopping                                                 |
| Maagdarmsstelselaandoeningen                              | Braken<br>Diarree<br>Nausea<br>Buikpijn <sup>a</sup><br>Constipatie                                   | Flatulentie<br>Colitis<br>Dyspepsie<br>Gastritis<br>Bloeding van onderste deel van maag-darmkanaal                       |
| Lever- en galaandoeningen                                 | Aspartaataminotransferase verhoogd<br>Alanine-aminotransferase verhoogd<br>Bloed-bicarbonaat verlaagd | Bloed-creatinine verlaagd                                                                                                |
| Huid- en onderhuidaandoeningen                            |                                                                                                       | Rash<br>Pruritus<br>Droge huid<br>Huidhyperpigmentatie                                                                   |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen            |                                                                                                       | Skeletspierstelselpijn<br>Rugpijn<br>Pijn in extremiteit                                                                 |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen     | Vermoeidheid                                                                                          | Koorts<br>Borstkaspijn<br>Koude rillingen                                                                                |
| Letsel, intoxicatie en verrichtingscomplicaties           |                                                                                                       | Tandbreuk                                                                                                                |

<sup>a</sup> Buikpijn omvat buikpijn en bovenbuikpijn.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Gastro-intestinale bijwerkingen*

Het vaakst van al werd melding gemaakt van gastro-intestinale bijwerkingen (braken [85,7 %], diarree [77,8 %], misselijkheid [38,1 %]). Van de patiënten met behandelingsgerelateerd braken hadden er 29 (53,7 %) last van braken van graad 1 (waarbij geen interventie vereist is) en 25 (46,3 %) van graad 2 (waarbij medische interventie in de vorm van ambulante intraveneuze hydratatie vereist is). Van de patiënten met behandelingsgerelateerde misselijkheid hadden 23 patiënten (95,8 %) last van misselijkheid van graad 1 (d.i. verlies van eetlust zonder verandering van eetgewoonten) en had 1 patiënt (4,2 %) last van misselijkheid van graad 2 (d.i. verminderde orale inname zonder significante mate van gewichtsverlies, dehydratie of ondervoeding). Tijdens de eerste vier maanden van de behandeling in het kader van het ProLon1-onderzoek hadden 19 patiënten (67,9 %) last van braken en 10 patiënten (35,7 %) last van misselijkheid. Aan het einde van de behandeling hadden 4 patiënten (14,3 %) middelen tegen braken of misselijkheid nodig (zie rubriek 4.4). In totaal stopten 4 patiënten met de behandeling, voornamelijk vanwege misselijkheid of braken.

De meeste patiënten met behandelingsgerelateerde diarree (ongeveer 94 %) hadden last van lichte of matige diarree; 38 patiënten (77,6 %) meldden behandelingsgerelateerde diarree van graad 1 (d.i. een toename van minder dan vier stoelgangen per dag ten opzichte van de baseline) en 8 patiënten (16,3 %) meldden behandelingsgerelateerde diarree van graad 2 (d.i. een toename van vier tot zes stoelgangen per dag ten opzichte van de baseline, met een verstoring van instrumentele activiteiten van het dagelijks leven tot gevolg). 3 patiënten (6,1 %) meldden diarree van graad 3 (d.i. een toename van zeven of meer stoelgangen per dag ten opzichte van de baseline, waarbij ziekenhuisopname geïndiceerd is; ernstige toename van de stomaproductie ten opzichte van de baseline; verstoring van zelfverzorgende activiteiten van het dagelijks leven). Tijdens de eerste vier maanden van de behandeling in het kader van het ProLon1-onderzoek hadden 23 patiënten (82,1 %) diarree; aan het eind van de behandeling waren dat er nog 3 (10,7 %). 12 patiënten (42,9 %) werden behandeld met loperamide.

#### *Elektrolytafwijkingen*

Bij 4 patiënten (6,3 %) traden elektrolytafwijkingen (hypermagnesiëmie, hypokaliëmie, hyponatriëmie) op. Van de 2 patiënten bij wie hypermagnesiëmie optrad, hadden beide (100 %) hypermagnesiëmie van graad 1 (d.w.z. > bovengrens van de normaalwaarde (ULN) tot 3,0 mg/dl; > ULN tot 1,23 mmol/l). Van de 2 patiënten bij wie hypokaliëmie optrad, had er 1 (50 %) hypokaliëmie van graad 1 (d.w.z. < ondergrens van de normaalwaarde (LLN) tot 3,0 mmol/l) en 1 (50 %) hypokaliëmie van graad 3 (d.w.z. < 3,0 tot 2,5 mmol/l; ziekenhuisopname geïndiceerd). De enige patiënt bij wie hyponatriëmie optrad (100 %), had hyponatriëmie van graad 1 (d.w.z. < LLN tot 130 mmol/l). Dehydratie trad op bij 3 patiënten (4,8 %). Van de 3 patiënten bij wie dehydratie optrad, vertoonde 1 patiënt (33,3 %) dehydratie van graad 1 (verhoogde orale vloeistoffen geïndiceerd; droge slijmvliezen; verminderde huidturgor) en vertoonden 2 patiënten (66,7 %) dehydratie van graad 2 (intraveneuze vloeistoffen geïndiceerd).

#### *Verhoogde aminotransferaseconcentratie*

Bij 14 patiënten (50,0 %) in het ProLon1-onderzoek werden verhoogde concentraties alanineaminotransferase geregistreerd. Van de patiënten met verhoogde concentraties alanineaminotransferase werd bij 11 patiënten (78,6 %) een verhoging van graad 1 waargenomen (> ULN tot driemaal de ULN bij een normale baseline en anderhalf- tot driemaal de baseline bij een abnormale baseline), bij 1 patiënt (7,1 %) een verhoging van graad 2 (meer dan drie- tot vijfmaal de ULN bij een normale baseline en meer dan drie- tot vijfmaal de baseline bij een abnormale baseline) en bij 2 patiënten (14,3 %) een verhoging van graad 3 (meer dan vijf- tot twintigmaal de ULN bij een normale baseline en meer dan vijf- tot twintigmaal de baseline bij een abnormale baseline).

Bij 18 patiënten (64,3 %) in het ProLon1-onderzoek werden verhoogde concentraties aspartaataminotransferase geregistreerd. Bij 17 van deze patiënten (94,4 %) werd een verhoging van graad 1 waargenomen (> ULN tot driemaal de ULN bij een normale baseline en anderhalf- tot driemaal de baseline bij een abnormale baseline) en bij 1 van hen (5,6 %) een verhoging van graad 3 (meer dan vijf- tot twintigmaal de ULN bij een normale baseline en meer dan vijf- tot twintigmaal de baseline bij een abnormale baseline).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

In het geval van acute overdosering moet op klinische indicatie ondersteunende medische zorg worden gegeven, met inbegrip van vochtsuppletie om verstoring van de elektrolytenbalans te voorkomen en een nauwlettende controle van de vitale functies. Er bestaat geen antidotum tegen lonafarnib om een overdosis ongedaan te maken.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere spijsverteringskanaal- en metabolismeproducten, diverse spijsverteringskanaal- en metabolismeproducten, ATC-code: A16AX20.

#### Werkingsmechanisme

Lonafarnib is een ziektemodificerend middel dat farnesylatie voorkomt, waardoor de ophoping van afwijkend progerine en afwijkende progerineachtige eiwitten in het binnenste nucleaire membraan van cellen wordt verminderd. Daardoor behouden de cellen hun integriteit en normale werking. De ophoping van progerine en progerineachtige eiwitten in cellen binnen in de wanden van grote bloedvaten veroorzaakt ontsteking en fibrose.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische werkzaamheid en de veiligheid van lonafarnib zijn beoordeeld in twee fase 2-onderzoeken (ProLon1 en ProLon2). Beide onderzoeken waren een monocentrisch, eenarmig onderzoek met openlabelopzet waarin de werkzaamheid en de veiligheid van lonafarnib werden beoordeeld bij patiënten met genetisch bevestigd HGPS of een verwerkingsdeficiënte progeroïde laminopathie. Ter analyse werden de onderzoeken samengevoegd voor een gepoolde analyse om verschillen in overleving te beoordelen tussen de HGPS-patiënten die met lonafarnib werden behandeld en de lonafarnibnaïeve patiënten. Na één, twee en drie jaar werden overlevingsanalyses verricht op basis van de toedieningsperiode van lonafarnib als monotherapie in het ProLon1- of ProLon2-onderzoek. Hiertoe werd gebruikgemaakt van de vitale status per 1 augustus 2021 (het laatste follow-up tijdstip).

Aan ProLon1 namen 28 patiënten deel (26 met klassiek HGPS, 1 met niet-klassiek HGPS en 1 met een progeroïde laminopathie waarbij sprake is van een heterozygote *LMNA*-mutatie met een ophoping van progerineachtige eiwitten). De patiënten kregen gedurende 24 tot 30 maanden lonafarnib toegediend. De behandeling werd gestart met tweemaal daags lonafarnib 115 mg/m<sup>2</sup>. Bij patiënten die de behandeling verdroegen werd de dosis na vier maanden verhoogd tot 150 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags. Van de 28 behandelde patiënten werden 27 patiënten met HGPS (16 vrouwen, 11 mannen) opgenomen in de overlevingsbeoordeling. De mediane leeftijd bij aanvang van de behandeling was voor de 27 patiënten 7,5 jaar (bereik: 3 tot 16 jaar). Bij aanvang van het onderzoek waren alle patiënten jonger dan 18 jaar.

Aan ProLon2 namen 35 patiënten deel (34 met klassiek HGPS en 1 met niet-klassiek HGPS). De patiënten kregen gedurende 12 tot 36 maanden lonafarnib toegediend. De patiënten werden behandeld met tweemaal daags lonafarnib 150 mg/m<sup>2</sup>. Alle 35 behandelde patiënten werden opgenomen in de overlevingsbeoordeling. De mediane leeftijd bij aanvang van de behandeling was 6,0 jaar (bereik: 2 tot 17 jaar). Bij aanvang van het onderzoek waren alle patiënten jonger dan 18 jaar.

Bij 15 (24 %) van de 63 patiënten die deelnamen aan ProLon1 en ProLon2 moest de dosis worden aangepast. Bij 1 patiënt (2 %) werd de behandeling stopgezet, bij 11 patiënten (17 %) werd de dosis onderbroken en bij 3 patiënten (5 %) werd de dosis verlaagd. Bij 10 patiënten (van de 63, d.i. 16 %) hing de genomen maatregel samen met een maagdarmsstoornis, een bekende en vaak voorkomende bijwerking van lonafarnib.

De retrospectieve analyse van de overleving na drie jaar was gebaseerd op de mortaliteitsgegevens van 62 HGPS-patiënten (27 behandelingsnaïeve patiënten in de ProLon1-groep en 35 behandelingsnaïeve patiënten in de ProLon2-groep) die lonafarnib als monotherapie kregen en gegevens van gematchte onbehandelde patiënten in een afzonderlijk cohort met een natuurlijk ziektebeloop.

De gemiddelde levensduur van met lonafarnib behandelde HGPS-patiënten steeg met gemiddeld 0,44 tot 0,47 jaar (respectievelijk zonder en met aanpassing voor de leeftijd bij aanvang van de behandeling) tijdens de eerste drie jaar van de follow-upperiode. Vanwege onzekerheden in de beschikbare gegevens zou het echter ook om slechts 2,4 maanden kunnen gaan.

Op het laatste follow-up tijdstip (d.w.z. 1 augustus 2021) was de gemiddelde levensduur van met lonafarnib behandelde HGPS-patiënten met gemiddeld 4,3 jaar toegenomen. Gezien de beperkte informatie in de datasets zou het echter ook om slechts 2,6 jaar kunnen gaan. Bij de interpretatie van de resultaten met betrekking tot het laatste follow-up tijdstip is enige voorzichtigheid geboden, aangezien de patiënten aanvullende behandelingen ondergingen (die mogelijk een gunstige invloed hadden).

In tabel 4 wordt een samenvatting gegeven van de overlevingsanalyse.

**Tabel 4: Samenvatting van de overlevingsanalyse voor patiënten met het Hutchinson-Gilfordprogeriasyndroom (met lonafarnib behandeld cohort versus extern cohort met een natuurlijk ziektebeloop)**

|                                     | Verskil in RMST* in jaren<br>(95 %-BI)                                            | Hazardratio* (95 %-BI)                                                        |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| follow-up na 3 jaar                 | 0,466 (0,204; 0,728) P1+P2<br>0,414 (0,042; 0,785) P1<br>0,172 (-0,101; 0,445) P2 | 0,28 (0,107; 0,756) P1+P2<br>0,15 (0,017; 1,263) P1<br>0,71 (0,199; 2,556) P2 |
| laatste follow-up (1 augustus 2021) | 4,338 (2,551; 6,126) P1+P2                                                        | 0,28 (0,154; 0,521) P1+P2                                                     |
| follow-up na 2 jaar                 | 0,237 (0,074; 0,401) P1+P2                                                        | 0,29 (0,097; 0,838) P1+P2                                                     |
| follow-up na 1 jaar                 | 0,094 (0,034; 0,154) P1+P2                                                        | 0,20 (0,054; 0,732) P1+P2                                                     |

BI = betrouwbaarheidsinterval; P1 = ProLon1; P2 = ProLon2; RMST = beperkte gemiddelde overlevingstijd (*restricted mean survival time*)

Er namen 27 patiënten deel aan ProLon1 en 35 patiënten aan ProLon2.

\* Schattingen zijn als volgt gebaseerd op matching: elke met lonafarnib behandelde patiënt werd willekeurig gematcht met een onbehandelde patiënt van hetzelfde geslacht en uit hetzelfde werelddeel. De patiënten in de lonafarnibgroep werden sequentieel gematcht van de oudste tot de jongste lonafarnibpatiënt bij aanvang. De leeftijd bij aanvang van de behandeling van de onbehandelde patiënt binnen een match werd gezet op de leeftijd van de lonafarnibpatiënt. Als de onbehandelde patiënt binnen een match een langere follow-up kreeg dan de met lonafarnib behandelde patiënt, werd de follow-up van de onbehandelde patiënt gecensureerd op de duur van de follow-up van de lonafarnibpatiënt. In het kader van de regressieanalyse voor de RMST en het 'Cox proportional hazards'-regressiemodel voor de hazardratio golden geslacht en werelddeel als stratificatiefactoren en gold de leeftijd bij aanvang van de behandeling als covariabele.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SmPC zal zo nodig aangepast worden.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid is niet beoordeeld. Lonafernib wordt oraal geabsorbeerd. De mediane tijd tot de maximale piekconcentratie ( $t_{max}$ ) was twee tot vier uur. Na de toediening van meerdere doses lonafernib (100 mg tweemaal daags gedurende vijf dagen) aan gezonde vrijwilligers bedroeg de gemiddelde maximale piekconcentratie 964 ng/ml, waargenomen na een mediane tijd van vier uur (bereik: twee tot vijf uur).

Bij gezonde vrijwilligers werd de blootstelling na een enkelvoudige orale dosis van 75 mg lonafernib, ingenomen als intacte capsule, vergeleken met de blootstelling na enkelvoudige orale inname van de inhoud van een capsule lonafernib 75 mg gemengd met sinaasappelsap (voor instructies over het mengen van de inhoud van een capsule met sinaasappelsap, zie rubriek 6.6). Wanneer de inhoud van de capsule met sinaasappelsap werd gemengd, daalde de  $C_{max}$  van lonafernib met 9 % en de AUC met 8 % ten opzichte van de toediening als intacte capsule.

Bij gezonde vrijwilligers daalde de absorptie van lonafernib wanneer een enkelvoudige orale dosis van 100 mg lonafernib werd ingenomen met voedsel en was de relatieve orale biologische beschikbaarheid in gevoede toestand op basis van de  $C_{max}$  en de AUC respectievelijk 48 % en 77 % ten opzichte van de waarden in nuchtere toestand. Toediening van meerdere doses lonafernib met voedsel aan gezonde volwassen proefpersonen had geen significant effect op de biologische beschikbaarheid en resulteerde in lagere variabiliteit tussen proefpersonen (~16 %).

Bij gezonde vrijwilligers wordt de accumulatieverhouding geschat op 4,46 voor  $AUC_{TAU}/AUC_{0-12}$  en op 3,36 voor  $C_{max}$ .

De intra-individuele variabiliteit is 20,79 % voor de  $C_{max}$  en 21,13 % voor de  $AUC_{TAU}$ , en de interindividuele variabiliteit is 36,92 % voor de  $C_{max}$  en 50,75 % voor de  $AUC_{TAU}$ .

### Distributie

De plasma-eiwitbinding *in vitro* van lonafernib was  $\geq 99$  % voor het concentratiebereik tussen 0,5 en 40,0 microgram/ml. De bloed/plasmaverhouding bedroeg 0,992 tot 1,56.

Lonafernib vertoont een tijdsafhankelijke farmacokinetiek. Uit een vergelijking van onderzoeken onder gezonde volwassen vrijwilligers die een enkelvoudige dosis van 75 mg lonafernib kregen dan wel gedurende vijf dagen tweemaal daags een dosis van 75 mg lonafernib innamen, blijkt dat het schijnbare distributievolume van lonafernib na de toediening van een meervoudige dosis lonafernib gedurende vijf dagen met 60 % daalt (respectievelijk 242 l en 97,4 l).

### Biotransformatie

Lonafernib wordt in grote mate gemetaboliseerd via de lever. Lonafernib was verantwoordelijk voor 50 % tot 57 % van de geprofileerde plasmaradioactiviteit. Totale plasmaterugwinning voor de twee relevante metabolieten: HM17 (15,1 %) en HM21 (13,9 %); in totaal werd dus 79 % tot 86 % van de plasmaradioactiviteit teruggevonden. De gebruikelijke metabole routes waren oxidatie, dehydrogenering en combinaties van deze twee processen. De meeste metabolieten waren het gevolg van structurele veranderingen in het gebied van de hangende piperidinerings van lonafernib.

HM21 is een farmacologisch actieve metaboliet. Na orale toediening van 100 mg lonafernib tweemaal daags gedurende vijf dagen heeft HM21 na ongeveer vier uur (bereik: drie tot zes) een piekplasmaconcentratie van 94,8 ng/ml bereikt, met een  $AUC_{TAU}$  van 864 ng.u/ml. Na orale toediening van 75 mg lonafernib tweemaal daags gedurende vijf dagen heeft HM21 na ongeveer drie uur (bereik: drie tot vijf) een piekplasmaconcentratie van 82,1 ng/ml bereikt, met een  $AUC_{TAU}$  van 767 ng.u/ml.

Uit in-vitrometabolismeonderzoeken blijkt dat CYP3A4 en CYP3A5 in hoofdzaak verantwoordelijk zijn voor het oxidatieve metabolisme van lonafernib en dat lonafernib *in vivo* een gevoelig CYP3A4-substraat is.

Er werden 21 metabolieten gekarakteriseerd/geïdentificeerd in urine en ontlasting. Geen enkele niet-gekaracteriseerde metaboliet maakte meer dan 5 % van de dosis uit.

### Transporters

Op basis van de in-vitrogegevens is lonafernib hoogstwaarschijnlijk een P-glycoproteïnesubstraat en geen substraat van BCRP, OCT1, OATP1B1 en OATP1B3.

### Eliminatie

Uit een onderzoek naar de absorptie, het metabolisme en de excretie van  $^{14}\text{C}$  bij gezonde vrijwilligers na toediening van een enkelvoudige dosis lonafernib, bleek dat van het geneesmiddel afgeleide radioactiviteit voornamelijk werd uitgescheiden via de ontlasting. De gemiddelde cumulatieve excretie van radioactiviteit bedroeg tot 24 uur na toediening 61 % in de ontlasting en minder dan 1 % in de urine (de totale terugwinning was ~62 % in het massabalansonderzoek).

Lonafernib vertoont een tijdsafhankelijke farmacokinetiek. Uit een vergelijking van onderzoeken onder gezonde volwassen vrijwilligers die een enkelvoudige dosis van 75 mg lonafernib kregen dan wel gedurende vijf dagen tweemaal daags een dosis van 75 mg lonafernib innamen, blijkt dat de klaring van lonafernib met 75 % daalt (respectievelijk 48,2 l/u en 12,1 l/u) en dat de  $t_{1/2}$  met 60 % stijgt (respectievelijk 3,5 uur en 5,6 uur) na de toediening van een meervoudige dosis lonafernib gedurende vijf dagen.

### Bijzondere populaties

#### *Leverinsufficiëntie*

Lonafernib is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie. De gelijktijdige toediening van een enkelvoudige orale dosis van 50 mg lonafernib (in combinatie met een enkelvoudige orale dosis van 100 mg ritonavir) bij proefpersonen met lichte of matige leverinsufficiëntie leidde tot een vergelijkbare blootstelling aan lonafernib ten opzichte van de gemaakte normale controlegroep (met een normale leverfunctie). Deze resultaten wijzen erop dat de dosis niet hoeft te worden aangepast voor patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). Lonafernib is gecontra-indiceerd voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3) vanwege het voorspelde veiligheidsprobleem van decompensatie in verband met het risico op diarree (zie de rubrieken 4.4 en 4.8). Lonafernib (hoogstwaarschijnlijk evenals HM21) wordt in grote mate gemetaboliseerd via de lever. Een verminderde leverfunctie leidt dan ook hoogstwaarschijnlijk tot een verhoogde blootstelling aan lonafernib (het effect op HM21 is onbekend) (zie rubriek 4.4).

#### *Nierinsufficiëntie*

Lonafernib is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4). Lonafernib en HM21 worden slechts in beperkte mate via de urine uitgescheiden. Daarom wordt niet verwacht dat nierinsufficiëntie invloed heeft op de blootstelling aan lonafernib en HM21.

#### *Geslacht*

De farmacokinetische gegevens van gezonde vrijwilligers na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 100 mg lonafernib duiden erop dat de blootstelling aan lonafernib ( $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ ) bij vrouwelijke proefpersonen hoger is (namelijk 44 % hoger) dan bij mannelijke proefpersonen. Geslacht had een minder groot effect (26 %) op de  $C_{\text{max}}$  dan op de  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ .

#### *Leeftijd*

De farmacokinetische gegevens van gezonde vrijwilligers na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 100 mg lonafernib duiden erop dat blootstelling aan lonafernib ( $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ ) bij oudere proefpersonen hoger is (namelijk 59 % hoger bij proefpersonen van 65 jaar of ouder) dan bij jongere



proefpersonen van 18 tot 45 jaar. Leeftijd had een minder groot effect (27 %) op de  $C_{\max}$  dan op de  $AUC_{0-\infty}$ .

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Lonafarnib had geen effect op het QT- of QTc-interval bij cavia's en er werden geen veranderingen in het elektrocardiogram (ECG) waargenomen bij apen. Lonafarnib had geringe en geïsoleerde effecten op het QT-interval van het ECG bij ratten bij geschatte blootstellingen die vergelijkbaar zijn met het blootstellingsniveau bij mensen.

Er kon geen NOAEL (*no-observed-adverse-effect level*, niveau waarop geen bijwerkingen worden waargenomen) worden vastgesteld in onderzoeken met een duur tot één jaar bij apen. Er werd systemische toxiciteit vastgesteld in toxiciteitsonderzoeken met een duur van drie maanden en één jaar bij ratten en apen na herhaalde orale toediening van lonafarnib in doses van respectievelijk  $\geq 30$  en  $\geq 10$  mg/kg/dag, hetgeen overeenkomt met lagere blootstellingsniveaus dan waargenomen bij patiënten. Tot de toxiciteitsbevindingen behoorden beenmergsuppressie, testiculaire toxiciteit en lymfoïde toxiciteit bij ratten en apen, nierveranderingen bij ratten (vacuolisatie, mineralisatie en necrose van de binnenste renale medulla), alsook diarree en elektroretinografische veranderingen bij apen. In een toxiciteitsonderzoek van drie maanden bij apen werd acute morbiditeit als gevolg van hemorragie in meerdere organen vastgesteld bij een klein aantal apen die 60 mg/kg/dag kregen toegediend, hetgeen overeenkomt met vergelijkbare blootstellingsniveaus als waargenomen bij mensen (bij 150 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags). In toxiciteitsonderzoeken bij apen werden oculaire bevindingen van enkelvoudige celnecrose van retinale fotoreceptoren waargenomen bij  $\geq 40$  mg/kg/dag. In een drie maanden durend follow-uponderzoek werden veranderingen in de elektroretinografie waargenomen bij  $\geq 15$  mg/kg/dag, waaronder aanzienlijke veranderingen in de scotopische amplituden bij 60 mg/kg/dag, wat wijst op verstoring van de staafcellen en vermindering van het nachtzicht. Het NOAEL voor oculaire toxiciteit bij lonafarnib werd geacht 20 mg/kg/dag te zijn, hetgeen overeenkomt met vergelijkbare blootstellingsniveaus als waargenomen bij mensen (bij 150 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags).

Lonafarnib zorgde voor een toename van het verlies vóór en na innesteling en een afname van het aantal levende foetussen bij vrouwtjesratten bij doses  $\geq 30$  mg/kg/dag. Bij dit dosisniveau werden ook een verlaagd lichaamsgewicht van de moeder en een lager lichaamsgewicht van de foetus waargenomen. Het NOAEL voor maternale toxiciteit en F1-nesten werd geacht 10 mg/kg/dag te zijn, met een geschat blootstellingsniveau dat lager is dan bij mensen wordt waargenomen bij 150 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags.

Bij mannetjesratten en -apen werd toxiciteit voor de voortplantingsorganen waargenomen, waaronder een lager testiculair en epididymaal gewicht, aspermie, veranderde spermatogenese en spermatogoniaal debris bij mannetjesratten bij  $\geq 90$  mg/kg/dag, en een lager testesgewicht bij mannetjesapen bij de laagste geteste dosis van 10 mg/kg/dag. Het NOAEL of de laagste geteste dosis met betrekking tot deze effecten komt overeen met lagere blootstellingsniveaus dan bij mensen worden waargenomen bij 150 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags.

Lonafarnib vertoonde een teratogeen potentieel bij klinisch relevante blootstellingen bij konijnen bij afwezigheid van maternale toxiciteit, met een verhoogde incidentie van misvormingen en variaties in de foetale skeletontwikkeling waargenomen bij de laagste geteste dosis van 10 mg/kg/dag, hetgeen overeenkomt met een lager blootstellingsniveau dan bij mensen wordt waargenomen bij 150 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags. Maternale toxiciteit werd waargenomen bij  $\geq 40$  mg/kg/dag en zowel maternale als embryofoetale toxiciteit – waaronder abortus, verkleurde urine, gewichtsverlies, verhoogd verlies na innesteling en verlaagd foetaal lichaamsgewicht – werd waargenomen bij 120 mg/kg/dag, hetgeen overeenkomt met hogere blootstellingsniveaus dan bij mensen worden waargenomen (respectievelijk ~2 en 25 keer de menselijke blootstelling bij 150 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags). In een onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten had lonafarnib geen nadelige effecten op F1- en F2-generaties. Lonafarnib wordt na orale toediening bij zogende ratten in de melk uitgescheiden, met een gemiddelde melk/plasmaconcentratieverhouding van 1,5 na twaalf uur.

Over het geheel genomen blijkt lonafarnib geen genotoxisch risico te vormen op basis van de resultaten van in-vitrotests, waaronder bacteriële terugmutatietests en een test op chromosoomafwijkingen waarbij gebruik werd gemaakt van lymfocyten uit menselijk perifeer bloed. In de in-vivomicronucleustest van het bot bij muizen bleek lonafarnib niet genotoxisch te zijn bij doses tot 50 en 60 mg/kg/dag (intraperitoneale injectie) bij respectievelijk mannetjes- en vrouwtjesmuizen. Deze dosisniveaus liggen echter onder de klinisch relevante dosis.

Het carcinogeen potentieel van lonafarnib is niet onderzocht.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Inhoud van de capsule

Povidon  
Poloxameer  
Croscarmellose-natrium  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat

#### Omhulsel van de capsule

Gelatine (E 171)  
Titaandioxide  
Geel ijzeroxide (E 172)  
Rood ijzeroxide (E 172) (alleen capsules van 75 mg)  
Zonnebloemlecithine (E 322)

#### Zwarte inkt

Schellak  
Zwart ijzeroxide (E 172)  
Propyleenglycol  
Ammoniakoplossing  
Kaliumhydroxide

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

HDPE-fles met daarin droogmiddel in een busje en capsules, met inductiezegel en polypropyleendop. Verpakkingsgrootte: dertig harde capsules.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### Patiënten die de capsules niet in hun geheel kunnen doorslikken

Als de capsules niet in hun geheel kunnen worden doorgeslikt, kunnen zij worden geopend en kan de inhoud ervan worden gemengd met sinaasappelsap.

Stap 1: Meet 5 ml of 10 ml sinaasappelsap af in een schoon maatbekertje. U kunt ervoor kiezen 5 ml of 10 ml sinaasappelsap te gebruiken.

Stap 2: Giet het in **stap 1** afgemeten sinaasappelsap in een schone beker.

Stap 3: Houd een capsule boven de beker met het sinaasappelsap. Houd de capsule aan beide uiteinden vast tussen duim en wijsvinger. Draai de twee uiteinden voorzichtig in de tegenovergestelde richting en trek de capsule uit elkaar.

Stap 4: Strooi de inhoud van de capsule rechtstreeks in de beker met het sinaasappelsap.

Stap 5: Meng de inhoud van de capsule en het sinaasappelsap goed door elkaar met een schone lepel. Ga verder naar **stap 7** als er slechts één capsule moet worden ingenomen. Ga naar **stap 6** als er twee capsules moeten worden ingenomen.

Stap 6: Als er twee capsules worden ingenomen, herhaal dan de stappen 1-5 voor de tweede capsule. Ga daarna naar de **stappen 7, 8 en 9**.

Stap 7: Neem het volledige mengsel in met voedsel binnen ongeveer tien minuten na bereiding. Elke dosis moet binnen tien minuten worden gemengd en ingenomen. Het mengsel mag alleen vlak vóór inname worden bereid.

Stap 8: Spoel het maatbekertje dat werd gebruikt om het sinaasappelsap af te meten om en vul het met 5 ml water voor elke capsule die met sinaasappelsap werd gemengd.

Stap 9: Giet het in **stap 8** afgemeten water in de beker die werd gebruikt om Zokinvy met het sinaasappelsap te mengen. Laat het water voorzichtig ronddraaien in de beker. Drink het water op.

Patiënten met een lichaamsoppervlak tussen 0,30 m<sup>2</sup> en 0,38 m<sup>2</sup>, patiënten die Zokinvy samen met een zwakke CYP3A-remmer gebruiken en bij wie aanhoudende toxiciteit optreedt of patiënten met een disfunctioneel CYP3A4-polymorfisme die een verlaagde dagelijkse dosis van 50 mg of minder nodig hebben

Patiënten met een lichaamsoppervlak tussen 0,30 m<sup>2</sup> en 0,38 m<sup>2</sup> hebben een dagelijkse dosis van 75 mg (37,5 mg tweemaal daags) nodig. Voor sommige patiënten die Zokinvy gelijktijdig met een zwakke CYP3A-remmer gebruiken en aanhoudende bijwerkingen ondervinden of voor patiënten met een disfunctioneel CYP3A4-polymorfisme kan een dagelijkse dosis van 50 mg (25 mg tweemaal daags) aangewezen zijn. In deze gevallen moet een capsule Zokinvy van 75 mg of 50 mg worden gemengd met 10 ml sinaasappelsap om de juiste dosis te verkrijgen. Slechts de helft van het mengsel van 10 ml wordt opgedronken, wat een dosis oplevert van 25 mg of 37,5 mg.

Stap 1: Vul een schoon maatbekertje met 10 ml sinaasappelsap.

Stap 2: Giet het in **stap 1** afgemeten sinaasappelsap in een schone mengbeker.

Stap 3: Houd, naargelang de aanwijzingen van uw arts, een capsule van 75 mg of 50 mg boven de beker met het sinaasappelsap. Houd de capsule aan beide uiteinden vast tussen duim en wijsvinger. Draai de twee uiteinden voorzichtig in de tegenovergestelde richting en trek de capsule uit elkaar.

Stap 4: Strooi de inhoud van de capsule rechtstreeks in de beker met het sinaasappelsap.

Stap 5: Meng de inhoud van de capsule en het sinaasappelsap goed door elkaar met een schone lepel.

Stap 6: Giet 5 ml van het mengsel van het sinaasappelsap en Zokinvy uit de mengbeker in een schoon maatbekertje.

Stap 7: Neem het mengsel van 5 ml in met voedsel binnen ongeveer tien minuten na bereiding. Elke dosis moet binnen tien minuten worden gemengd en ingenomen. Het mengsel mag alleen vlak vóór inname worden bereid.

Stap 8: Vul het maatbekertje dat werd gebruikt om het mengsel in te nemen met 5 ml water.

Stap 9: Laat het water voorzichtig ronddraaien in het maatbekertje. Drink het water op.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

TMC Pharma (EU) Limited,  
G24A ArcLabs Research & Innovation Centre,  
Carriganore,  
Waterford,  
X91 P20H  
Ierland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juli 2022

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

ABF Pharmaceutical Services GmbH  
Brunner Straße 63/18-19  
A-1230 Wenen  
Oostenrijk

Sciensus International B.V.  
Bijsterhuizen 3142  
6604 LV, Wijchen  
Nederland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7, van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8, van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

| Beschrijving                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Uiterste datum                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): om de veiligheid, effectiviteit en gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit van Zokinvy bij patiënten met het Hutchinson-Gilfordprogeriasyndroom en verwerkingsdeficiënte progeroïde laminopathieën verder te karakteriseren, moet de vergunninghouder de resultaten overleggen van een prospectief observationeel cohortonderzoek op basis van een register. | Samen met de jaarlijkse herbeoordeling worden jaarlijkse onderzoekverslagen ingediend. |

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**



## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS (ZOKINVY 50 mg)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zokinvy 50 mg harde capsules  
lonafarnib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke capsule bevat 50 mg lonafarnib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Slik het droogmiddel niet in.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE**

TMC Pharma (EU) Limited,  
G24A ArcLabs Research & Innovation Centre,  
Carriganore,  
Waterford,  
X91 P20H  
Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/22/1660/001

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Zokinvy 50 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****ETIKET OP DE FLES (ZOKINVY 50 mg)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zokinvy 50 mg harde capsules  
lonafarnib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke capsule bevat 50 mg lonafarnib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN****4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Slik het droogmiddel niet in.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/22/1660/001

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS (ZOKINVY 75 mg)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zokinvy 75 mg harde capsules  
lonafarnib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke capsule bevat 75 mg lonafarnib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN  
HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Slik het droogmiddel niet in.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

TMC Pharma (EU) Limited,  
G24A ArcLabs Research & Innovation Centre,  
Carriganore,  
Waterford,  
X91 P20H  
Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/22/1660/002

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Zokinvy 75 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**ETIKET OP DE FLES (75 mg)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zokinvy 75 mg harde capsules  
lonafarnib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke capsule bevat 75 mg lonafarnib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Slik het droogmiddel niet in.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.



**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/22/1660/002

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

**Zokinvy 50 mg harde capsules**

**Zokinvy 75 mg harde capsules**

lonafarnib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Zokinvy en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### **1. Wat is Zokinvy en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

#### **Wat is Zokinvy?**

Zokinvy bevat de werkzame stof lonafarnib.

#### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten van 12 maanden en ouder met de volgende zeldzame aandoeningen:

- Hutchinson-Gilfordprogeriasyndroom,
- verwerkingsdeficiënte progeroïde laminopathieën.

Deze ziekten worden veroorzaakt door veranderingen in genen die nodig zijn om bepaalde eiwitten aan te maken. De normale versies van deze eiwitten helpen de cellen sterk en stabiel te houden. De veranderde genen veroorzaken echter een ophoping van schadelijke vormen van het eiwit progerine of progerineachtige eiwitten. Deze schadelijke eiwitten leiden tot celschade die lijkt op de effecten van veroudering.

#### **Hoe werkt Zokinvy?**

Zokinvy helpt de ophoping van schadelijke progerine of progerineachtige eiwitten verminderen.

### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

#### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- In combinatie met geneesmiddelen die worden aangeduid als sterke CYP3A-remmers (deze kunnen de afbraak van Zokinvy in het lichaam verminderen, wat leidt tot meer bijwerkingen; zie hieronder de rubriek ‘Neemt u nog andere geneesmiddelen in?’).
- In combinatie met het geneesmiddel midazolam.
- In combinatie met de geneesmiddelen atorvastatine, lovastatine en simvastatine.
- U heeft ernstige leverinsufficiëntie.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u:

- ouder bent dan 10 jaar. De resultaten van de behandeling kunnen verschillen afhankelijk van de leeftijd waarop u Zokinvy begint in te nemen;
- last heeft van aanhoudend overgeven of aanhoudende diarree en langdurig verlies van eetlust of gewicht (zie rubriek 4);
- begint met het innemen van de diarreeremmer loperamide. Vanwege de interactie tussen Zokinvy en loperamide is het belangrijk dat uw arts doseringsadviezen geeft en uw gebruik van dit geneesmiddel controleert;
- een operatie moet ondergaan. Midazolam, een geneesmiddel dat vaak tijdens een operatie wordt toegediend, mag niet samen met Zokinvy worden gebruikt. Uw arts kan u in dat geval aanwijzingen geven;
- verhoogde leverenzymwaarden heeft, aangetoond door bloedonderzoek. Tijdens het gebruik van dit geneesmiddel moet uw arts uw leverfunctie controleren;
- klachten krijgt die te maken hebben met nierproblemen. Tijdens het gebruik van dit geneesmiddel moet uw arts uw nierfunctie controleren;
- last krijgt van nieuwe veranderingen van uw zicht. Tijdens het gebruik van dit geneesmiddel moet uw arts uw gezichtsvermogen en ooggezondheid controleren;
- een geneesmiddel gebruikt dat een matige of sterke CYP3A-inductor is. Dit soort geneesmiddelen moet worden vermeden (zie hieronder de rubriek ‘Neemt u nog andere geneesmiddelen in?’);
- een geneesmiddel gebruikt dat een matige CYP3A-remmer is. Dit soort geneesmiddelen moet worden vermeden (zie hieronder de rubriek ‘Neemt u nog andere geneesmiddelen in?’);
- een bekend disfunctioneel CYP3A4-polymorfisme heeft;
- een progeroïde syndroom heeft dat wordt veroorzaakt door een mutatie in een ander gen dan *LMNA* of *ZMPSTE24*, zonder ophoping van schadelijk progerine of schadelijke progerineachtige eiwitten. Het is niet te verwachten dat Zokinvy werkzaam is voor de behandeling van dit soort progeroïde syndromen. Voorbeelden van progeroïde syndromen waarbij Zokinvy waarschijnlijk geen voordeel zal bieden zijn het syndroom van Werner, het syndroom van Bloom, het Rothmund-Thomsonsyndroom, het Cockaynesyndroom, xeroderma pigmentosum, trichothiodystrofie en ataxie-teleangiëctasie.

### **Kinderen**

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 12 maanden, want het is in deze leeftijdsgroep niet onderzocht.

### **Neemt u nog andere geneesmiddelen in?**

Neemt u naast Zokinvy nog andere geneesmiddelen in of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Sommige geneesmiddelen kunnen een wisselwerking met Zokinvy vertonen wanneer ze samen worden ingenomen. De volgende geneesmiddelen mogen niet worden gecombineerd met Zokinvy:

- geneesmiddelen die sterke CYP3A-remmers zijn (deze kunnen de afbraak van Zokinvy in het lichaam verminderen, wat leidt tot meer bijwerkingen; vraag uw apotheker of arts of een van uw andere geneesmiddelen in deze categorie valt);

- geneesmiddelen die zwakke of matige CYP3A-remmers zijn (deze kunnen de afbraak van Zokinvy in het lichaam verminderen, wat leidt tot meer bijwerkingen; vraag uw apotheker of arts of een van uw andere geneesmiddelen in deze categorie valt). Uw arts kan uw dosis Zokinvy tijdelijk verlagen als u een zwakke of matige CYP3A-remmer gebruikt;
- midazolam (gebruikt voor de behandeling van epileptische aanvallen en bij chirurgische ingrepen – vertel uw arts dat u Zokinvy gebruikt als u een operatie moet ondergaan);
- atorvastatine, lovastatine of simvastatine (gebruikt om het cholesterolgehalte in het bloed te verlagen);
- geneesmiddelen die sterke, matige of zwakke CYP3A-inductoren zijn (deze kunnen de afbraak van Zokinvy in het lichaam verhogen, waardoor het geneesmiddel minder effectief wordt; vraag uw apotheker of arts of een van uw andere geneesmiddelen in deze categorie valt);
- loperamide (gebruikt bij de behandeling van diarree). De dosis loperamide mag niet hoger zijn dan 1 mg per dag. Kinderen jonger dan 2 jaar mogen geen loperamide gebruiken;
- metformine (gebruikt voor de behandeling van diabetes type 2);
- geneesmiddelen die CYP2C19-substraten zijn (vraag uw apotheker of arts of een van uw andere geneesmiddelen in deze categorie valt). Als u een CYP2C19-substraat moet innemen, moet uw arts uw dosis daarvan mogelijk aanpassen en u nauwkeuriger controleren op bijwerkingen;
- sint-janskruid (een kruidengeneesmiddel voor de behandeling van lichte depressie) of geneesmiddelen die sint-janskruid bevatten;
- geneesmiddelen die P-glycoproteïnesubstraten zijn (vraag uw apotheker of arts of een van uw andere geneesmiddelen in deze categorie valt). Als u een P-glycoproteïnesubstraat moet innemen, moet uw arts uw dosis daarvan mogelijk aanpassen en u nauwkeuriger controleren op bijwerkingen;
- geneesmiddelen die OCT1-substraten zijn (vraag uw apotheker of arts of een van uw andere geneesmiddelen in deze categorie valt);
- middelen die ervoor zorgen dat u of uw partner niet zwanger wordt en die via de mond worden ingenomen (orale anticonceptiemiddelen).

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

Neem Zokinvy niet in met eten of drinken dat grapefruit, cranberry's, granaatappel of Sevilla-sinaasappelen (bittere sinaasappelen) bevat (zoals sinaasappelmarmelade). Eten of drinken dat deze vruchten bevat, kan de bijwerkingen van Zokinvy erger maken.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zokinvy is niet getest bij zwangere vrouwen.

Zokinvy wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens het gebruik van Zokinvy en gedurende ten minste één week na de laatste dosis een effectief voorbehoedsmiddel gebruiken. Mannen met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten tijdens het gebruik van Zokinvy en gedurende ten minste drie maanden na de laatste dosis een effectief voorbehoedsmiddel gebruiken. Voeg een barrièremethode als voorbehoedsmiddel (bijvoorbeeld een condoom) toe als systemische steroïden worden gebruikt als voorbehoedsmiddel.

Het is niet bekend of Zokinvy in de moedermelk terechtkomt en van invloed kan zijn op een baby die borstvoeding krijgt. Als u borstvoeding wilt geven, bespreek dan eerst met uw arts wat de voordelen en mogelijke risico's zijn van het geven van borstvoeding of van het stopzetten van het gebruik van Zokinvy.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel invloed heeft op de vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Zokinvy heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Na toediening van Zokinvy kan vermoeidheid optreden.

### **Zokinvy bevat natrium**

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

### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

- Zokinvy wordt in de vorm van één of twee capsules tweemaal daags, met een tussenpoos van ongeveer twaalf uur ('s ochtends en 's avonds), ingenomen met voedsel. De dosis van Zokinvy is gebaseerd op uw lengte en gewicht.
- Uw arts zal berekenen wat voor u de juiste aanvangsdosis Zokinvy is. Dit kan betekenen dat u capsules van verschillende sterkten inneemt om tot de juiste hoeveelheid te komen. Na vier maanden behandeling met Zokinvy kan uw arts uw dosis verhogen.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel capsules u bij elke dosis moet innemen en wat de sterkte is van elke capsule die u nodig heeft. Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige dit op te schrijven (inclusief de kleur van de capsule(s) die voor elke dosis moet(en) worden ingenomen).
- Neem de capsules in met voedsel en drink er voldoende water bij om ze door te slikken. Door Zokinvy met voedsel in te nemen kunnen bijwerkingen worden verminderd.

### **Als u geen hele Zokinvy-capsule kunt doorslikken**

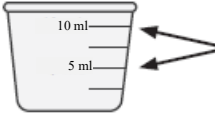
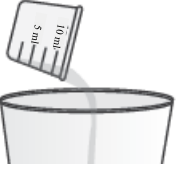
- Als u een hele Zokinvy-capsule niet doorgeslikt krijgt, volg dan de volgende aanwijzingen om de inhoud van de capsule te mengen met sinaasappelsap.

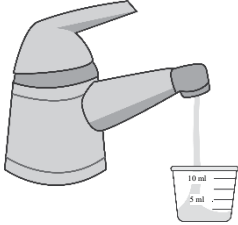
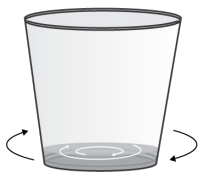
#### Wat heeft u nodig om Zokinvy met sinaasappelsap te mengen?

- Meng voor elk gebruik een verse dosis Zokinvy.
- Leg het juiste aantal Zokinvy-capsules voor uw dosis apart. Plaats de capsule(s) op een schoon, vlak oppervlak.
- Gebruik alleen sinaasappelsap. Meng geen andere dranken met Zokinvy.
- Gebruik een schoon maatbekertje met maatstreepjes voor 5 ml en 10 ml.
- Neem voor elke Zokinvy-capsule een schone beker om te mengen.
- Leg een schone lepel klaar om het mengsel te roeren.



### Hoe mengt u Zokinvy met sinaasappelsap?

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Stap 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meet 5 ml of 10 ml sinaasappelsap af in een schoon maatbekertje.</li> <li>• U kunt ervoor kiezen 5 ml of 10 ml sinaasappelsap te gebruiken.</li> </ul>                                                                                                                   |    |
| <p><b>Stap 2:</b></p> <p>Giet het in <b>stap 1</b> afgemeten sinaasappelsap in een schone beker.</p>                                                                                                                                                                                                                                    |  |
| <p><b>Stap 3:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Houd een Zokinvy-capsule boven de beker met het sinaasappelsap.</li> <li>• Houd de capsule aan beide uiteinden vast tussen duim en wijsvinger.</li> <li>• Draai de twee uiteinden voorzichtig in de tegenovergestelde richting en trek de capsule uit elkaar.</li> </ul> |   |
| <p><b>Stap 4:</b></p> <p>Strooi de volledige inhoud van de capsule in de beker met het sinaasappelsap.</p>                                                                                                                                                                                                                              |   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Stap 5:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Meng de inhoud van de capsule en het sinaasappelsap goed door elkaar met een schone lepel.</li> <li>Ga verder naar <b>stap 7</b> als er slechts één capsule moet worden ingenomen.</li> <li>Ga naar <b>stap 6</b> als er twee capsules moeten worden ingenomen.</li> </ul>                                |                                                       |
| <p><b>Stap 6:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Als er twee capsules worden ingenomen, herhaal dan de <b>stappen 1-5</b> voor de tweede capsule.</li> <li>Wanneer de tweede capsule gemengd is, kunnen de twee porties worden samengevoegd in één beker of in twee bekertjes blijven.</li> <li>Ga vervolgens naar de <b>stappen 7, 8 en 9</b>.</li> </ul> |                                                                                                                                         |
| <p><b>Stap 7:</b></p> <p>Neem het volledige Zokinvy-mengsel in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>met voedsel,</li> <li>binnen ongeveer tien minuten na bereiding.</li> </ul> <p>Elke dosis moet binnen tien minuten worden gemengd en ingenomen. Het mengsel mag alleen vlak vóór inname worden bereid.</p>                                                  | <p><b>INNEMEN BINNEN</b><br/><b>10 minuten</b></p>  |
| <p><b>Stap 8:</b></p> <p>Spoel het maatbekertje dat werd gebruikt om het sinaasappelsap af te meten om en vul het met 5 ml water voor elke capsule die met sinaasappelsap werd gemengd.</p>                                                                                                                                                                            |                                                     |
| <p><b>Stap 9:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Giet het in <b>stap 8</b> afgemeten water in de beker die werd gebruikt om de Zokinvy en het sinaasappelsap te mengen (a).</li> <li>Laat het water voorzichtig ronddraaien in de beker (b). Drink het water op.</li> </ul>                                                                                | <p>(a)</p>                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>(b)</p>                                         |

Patiënten die Zokinvy beginnen innemen en een lichaamsoppervlak tussen 0,30 m<sup>2</sup> en 0,38 m<sup>2</sup> hebben, patiënten die gelijktijdig met Zokinvy een zwakke CYP3A-remmer gebruiken en aanhoudende bijwerkingen

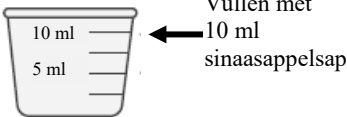
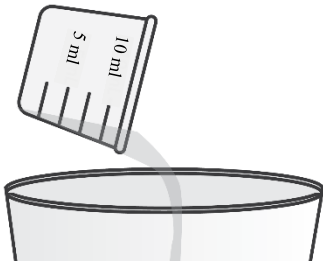
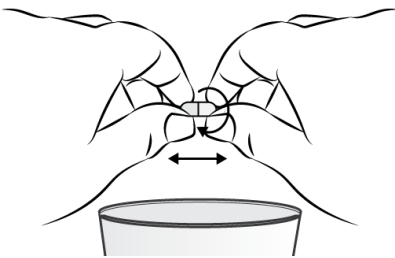


ondervinden en patiënten met een disfunctioneel CYP3A4-polymorfisme die een verlaagde dagelijkse dosis van 50 mg of minder nodig hebben

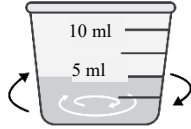
Lees ‘Wat heeft u nodig om Zokinvy met sinaasappelsap te mengen?’ voordat u Zokinvy met sinaasappelsap gaat mengen.

Voor patiënten met een lichaamsoppervlak tussen 0,30 m<sup>2</sup> en 0,38 m<sup>2</sup> is de dagelijkse aanvangsdosis Zokinvy 75 mg (37,5 mg tweemaal daags met voedsel). Elke dosis wordt vers bereid door een capsule van 75 mg te mengen met 10 ml sinaasappelsap. De helft van dit mengsel van 10 ml wordt opgedronken.

Bij patiënten die Zokinvy samen met een zwakke CYP3A-remmer gebruiken en aanhoudende bijwerkingen ondervinden, evenals bij patiënten met een disfunctioneel CYP3A4-polymorfisme, kan de arts de dagelijkse dosis Zokinvy met 50 % verlagen. Bereid elke dosis vers. Als u een verlaagde dagelijkse dosis van 50 mg neemt (25 mg tweemaal daags), meng dan de inhoud van een capsule van 50 mg in 10 ml sinaasappelsap. De helft van dit mengsel van 10 ml wordt opgedronken. Doorgaans zal uw arts 14 dagen na afloop van de behandeling met de zwakke CYP3A-remmer of zodra uw bijwerkingen zijn verdwenen uw dosis verhogen tot het eerdere niveau. Uw arts zal u specifieke instructies geven.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Stap 1:</b></p> <p>Vul een schoon maatbekertje met 10 ml sinaasappelsap.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
| <p><b>Stap 2:</b></p> <p>Giet het in <b>stap 1</b> afgemeten sinaasappelsap in een schone mengbeker.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
| <p><b>Stap 3:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Houd, naargelang de aanwijzingen van uw arts, een capsule van 75 mg of 50 mg boven de beker met het sinaasappelsap.</li> <li>Houd de capsule aan beide uiteinden vast tussen duim en wijsvinger.</li> <li>Draai de twee uiteinden voorzichtig in de tegenovergestelde richting en trek de capsule uit elkaar.</li> </ul> |   |
| <p><b>Stap 4:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Strooi de volledige inhoud van de capsule in de beker met het sinaasappelsap.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                 |   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Stap 5:</b></p> <p>Meng de inhoud van de capsule en het sinaasappelsap goed door elkaar met een schone lepel.</p>                                                                                                                                                                                                                                         |                                                |
| <p><b>Stap 6:</b></p> <p>Giet 5 ml van het mengsel van het sinaasappelsap en Zokinvy uit de mengbeker in een schoon maatbekertje.</p>                                                                                                                                                                                                                           |  <p>Vullen tot 5 ml</p>                         |
| <p><b>Stap 7:</b></p> <p>Neem het mengsel van 5 ml sinaasappelsap en Zokinvy uit het maatbekertje in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• met voedsel,</li> <li>• binnen ongeveer tien minuten na bereiding.</li> </ul> <p>Elke dosis moet binnen tien minuten worden gemengd en ingenomen. Het mengsel mag alleen vlak vóór inname worden bereid.</p> | <p><b>INNEMEN BINNEN<br/>10 minuten</b></p>  |
| <p><b>Stap 8:</b></p> <p>Vul het maatbekertje dat werd gebruikt om het mengsel van Zokinvy en sinaasappelsap in te nemen met 5 ml water.</p>                                                                                                                                                                                                                    |  <p>Vullen tot 5 ml</p>                       |

|                                                                                                                  |                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Stap 9:</b></p> <p>Laat het water voorzichtig ronddraaien in het maatbekertje.<br/>Drink het water op.</p> |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|

### **Drink veel water wanneer u Zokinvy gebruikt**

Het is belangrijk om tijdens het gebruik van Zokinvy veel water en andere vloeistoffen te drinken. Dit kan helpen om problemen in verband met diarree of overgeven te verminderen.

Vraag uw arts hoeveel water of andere vloeistoffen u dagelijks moet drinken.

Uw arts zal met u bespreken welke vloeistoffen u kunt drinken om er zeker van te zijn dat u elke dag de juiste hoeveelheid vocht binnenkrijgt.

Eet geen voedsel en drink geen sap dat grapefruit, cranberry's, granaatappel of Sevilla-sinaasappelen (ook wel zure of bittere sinaasappelen genoemd) bevat.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u te veel capsules heeft ingenomen, stop dan met het gebruik van het geneesmiddel en neem contact op met uw arts.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u vergeten bent een dosis in te nemen en er nog acht uur of meer over is tot uw volgende geplande dosis, neem de gemiste dosis dan zo snel mogelijk in met wat voedsel. Als er minder dan acht uur over is vóór de volgende geplande dosis, sla de gemiste dosis dan over en hervat de inname van Zokinvy met de volgende geplande dosis.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van Zokinvy zonder met uw arts te overleggen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Ernstige bijwerkingen. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u:**

- aanhoudend last heeft van misselijkheid, overgeven of diarree met een verminderde eetlust, gewichtsverlies of uitdroging als gevolg. Overgeven en diarree komen zeer vaak voor (kunnen bij meer dan 1 op de 10 personen optreden) en kunnen leiden tot een tekort aan elektrolyten waarbij ondersteunende zorg is vereist. Uw arts kan uw gewicht, uw eetlust en hoeveel u eet en drinkt controleren om een mogelijke elektrolytenstoornis te helpen opsporen.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de bovenstaande ernstige bijwerkingen opmerkt.

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- verhoogde leverenzymwaarden aangetoond door bloedonderzoek, wat wijst op belasting van de lever
- maagpijn
- vermoeidheid
- verstopping
- sinusinfecties of andere infecties van de bovenste luchtwegen
- verlaagde hemoglobinespiegel, aangetoond door bloedonderzoek
- verlaagde concentratie bicarbonaat, aangetoond door bloedonderzoek

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- pijn in het lichaam, waaronder rugpijn en pijn in ledematen
- koorts
- daling van de natrium-, kalium-, albumine- en creatininespiegels, aangetoond door bloedonderzoek
- stijging van de magnesiumspiegels, aangetoond door bloedonderzoek
- hoesten
- flatulentie
- huiduitslag
- jeukende huid (pruritus)
- beroerte (cerebrale ischemie)
- hoofdpijn
- loopneus
- neusverstopping
- bloedneus
- keelpijn
- depressie
- zweertjes in de mond (orale pustels)
- pijnlijke, steenpuistachtige zwelling vlak bij de anus (perirectaal abces)
- longontsteking
- griep
- daling van het aantal bloedcellen (zoals het aantal witte bloedcellen), aangetoond door bloedonderzoek
- tintelingen in handen en voeten
- duizeligheid
- irritatie, ontsteking of zweren in de dikke darm (colitis)
- een opgeblazen gevoel, ongemak, een te vol gevoel of winderigheid (indigestie)
- ontsteking van de maagwand (gastritis)
- bloeding van de dikke darm, het rectum of de anus
- droge huid
- donkere verkleuring van de huid (hyperpigmentatie)
- pijn op de borst
- koude rillingen
- tandbreuk

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is lonafarnib.  
Zokinvy 50 mg harde capsules: elke capsule bevat 50 mg lonafarnib.  
Zokinvy 75 mg harde capsules: elke capsule bevat 75 mg lonafarnib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:  
inhoud van de capsule: croscarmellose natrium (zie rubriek 2, 'Zokinvy bevat natrium'),  
magnesiumstearaat, poloxameer, povidon en colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
omhulsel van de capsule:  
Zokinvy 50 mg harde capsules: gelatine, titaandioxide, geel ijzeroxide en zonnebloemlecithine  
Zokinvy 75 mg harde capsules: gelatine, titaandioxide, geel ijzeroxide, rood ijzeroxide en  
zonnebloemlecithine  
drukinkt: schellak, zwart ijzeroxide

### **Hoe ziet Zokinvy eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Zokinvy 50 mg harde capsules zijn ondoorzichtige gele harde capsules met de zwarte opdruk 'LNF' en '50'.

Zokinvy 75 mg harde capsules zijn ondoorzichtige lichtoranje harde capsules, met de zwarte opdruk 'LNF' en '75'.

De flesverpakking bevat dertig harde capsules en droogmiddel. Het droogmiddel bevindt zich in een busje dat in de fles zit die de capsules bevat.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

TMC Pharma (EU) Limited,  
G24A ArcLabs Research & Innovation Centre,  
Carriganore,  
Waterford,  
X91 P20H  
Ierland

### **Fabrikant**

ABF Pharmaceutical Services GmbH  
Brunner Straße 63/18-19  
A-1230 Wenen  
Oostenrijk

Sciensus International B.V.  
Bijsterhuizen 3142  
6604 LV, Wijchen  
Nederland

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MAAND JAAR.**

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke voorwaarden waren. Het was tijdens de registratie niet mogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

#### **Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.