

Lojuxta[®] ▼

(lomitapide) capsules

Viktig
sikkerhetsinformasjon
for helsepersonell

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning på elektronisk meldeskjema: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

Om dette opplæringsmaterialet

Dette opplæringsmaterialet er utarbeidet som en del av risikohåndteringsplanen for å informere helsepersonell om alvorlige risikofaktorer forbundet med Lojuxta. Dette materialet omfatter informasjon om disse risikofaktorene og hvordan du kan bidra til å redusere dem gjennom:

- riktig pasientutvelgelse
- veiledning om kosthold og gastrointestinale bivirkninger
- overvåking med tanke på leveraffeksjon relatert til økt nivå av aminotransferaser og progressiv leversykdom
- kjennskap til legemiddelinteraksjoner
- riktig bruk hos kvinner i fertil alder

Leger som forskriver Lojuxta, bør lese gjennom dette opplæringsmaterialet sammen med preparatomtalen (SPC). Se oppdatert preparatomtale (SPC) og opplæringsmateriell på www.felleskatalogen.no. Det er utarbeidet eget opplæringsmateriale for pasienter:

- Viktig sikkerhetsinformasjon for pasienter
- Pasientkort

Materialet kan brukes ved gjennomgang av behandlingen med pasient. Pasientkortet må gis pasienten og vises fram ved kontakt med annet helsepersonell/apotek.

Indikasjon for bruk av Lojuxta.....	3
Hovedpunkter	3
Riktig pasientutvelgelse.....	3
Gastrointestinale bivirkninger	3
Bivirkninger relatert til leveren.....	4
Legemiddelinteraksjoner	6
Tabell over potensielle legemiddelinteraksjoner	7/8
Bruk hos kvinner i fertil alder	8
LOWER-registeret (lomitapide observational worldwide evaluation registry).....	8
Kontrolliste for veiledning av pasientene	9

Indikasjon for bruk av Lojuxta

Lojuxta (lomitapid) er en hemmer av mikrosomalt triglyserid-transportprotein (MTP) og har følgende indikasjon:

- Et supplement til en fettfattig diett og andre lipidsenkende legemidler, med eller uten LDL-aferease (lipoproteiner med lav tetthet), hos voksne pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH).
- Genetisk verifisering av HoFH bør foreligge når det er mulig. Andre former for primær hyperlipoproteinemi og sekundære årsaker til hyperkolesterolemi (f.eks. nefrotisk syndrom, hypotyreoidisme) må utelukkes.

Hovedpunkter

Det er flere punkter du må ta hensyn til før forskrivning av Lojuxta. Nedenfor finner du et sammendrag av hovedpunktene. Denne informasjonen skal leses sammen med preparatomtalen.

Riktig pasientutvelgelse

- Behandling med Lojuxta skal igangsettes og overvåkes av lege med erfaring i behandling av lipidforstyrrelser.
- I ikke-kliniske studier ble det observert at Lojuxta er teratogen. Kvinner i fertil alder, må derfor ikke være gravide når behandlingen igangsettes, og de må bruke sikker prevensjon før behandlingen starter.

Gastrointestinale bivirkninger

- Gastrointestinale bivirkninger kan være diaré, kvalme, flatulens, abdominale smerter eller ubehag, oppblåsthet, oppkast, konstipasjon, dyspepsi, eruktasjon og nedsatt matlyst.
- Forekomsten og alvorlighetsgraden av gastrointestinale bivirkninger som er forbundet med bruk av Lojuxta, reduseres hvis pasienten står på en fettfattig diett. Før igangsetting av Lojuxta-behandling og under behandlingen skal pasienten følge en diett hvor mindre enn 20 % av energien er fra fett. Pasienten må gis kostholdsveiledning.
- Ved igangsetting av behandling og under behandlingen bør pasienten daglig ta kosttilskudd med 400 IE vitamin E og omtrent 200 mg linolensyre, 110 mg EPA, 210 mg ALA og 80 mg DHA per dag. I forbindelse med regelmessige oppfølgingsbesøk skal legen kontrollere at pasienten tar de nødvendige kosttilskudd, og understreke viktigheten av dette.
- Lojuxta er kontraindisert for bruk hos pasienter med tarmsykdom, for eksempel inflammatorisk tarmsykdom eller malabsorpsjon.
- Lojuxta skal tas på tom mage, minst to timer etter kveldsmat, siden fettinnholdet i et nylig inntatt måltid kan ha negativ innvirkning på gastrointestinal tolerabilitet.
- Dosen skal økes gradvis for å redusere gastrointestinale bivirkninger og økt nivå av aminotransferaser.

Bivirkninger relatert til leveren

- Lojuxta kan forårsake forhøyet nivå av alanin-aminotransferase [ALAT] og aspartat-aminotransferase [ASAT] samt leversteatose. Det er ukjent i hvilken grad lomitapidrelatert leversteatose medfører forhøyet nivå av aminotransferase. Selv om tilfeller av leverdysfunksjon (forhøyet aminotransferase med økt bilirubin eller INR (International Normalized Ratio)) eller leversvikt ikke er rapportert, er det mulig at lomitapid kan indusere steatohepatitt, som kan utvikles til cirrhose over flere år. De kliniske studiene som bekrefter sikkerhet og effekt ved bruk av lomitapid ved HoFH, ville sannsynligvis ikke kunne påvise dette negative utfallet på grunn av studienes størrelse og varighet.
- Det må utvises forsiktighet når Lojuxta brukes sammen med andre levertoksiske legemidler som isotretinoin, amiodaron, paracetamol (> 4 g/dag i ≥ 3 dager/uke), metotreksat, tetracykliner og tamoksifen. Det kan være nødvendig med hyppigere leverprøver.
- Lojuxta er kontraindisert hos pasienter med eksisterende moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon / leversykdom, inkludert pasienter med vedvarende unormale leverfunksjonsprøver som ikke kan forklares. Pasienter med mild nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A) skal ikke overskride 40 mg Lojuxta daglig.
- Alkohol kan øke nivået av leverfett og indusere eller forverre leverskade. Bruk av alkohol under Lojuxta-behandling anbefales ikke.

Anbefalinger for overvåking av leverfunksjonsprøver før og under behandling med Lojuxta, og rutinemessig screening for å påvise forekomst av steatohepatitt og leverfibrose ved baseline og deretter ved årlige kontroller

Før igangsetting og under behandlingen er det nødvendig med regelmessig overvåking av leverfunksjon.

Før igangsetting av behandling	Mål ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase, total bilirubin, gamma-GT og s-albumin.
I løpet av det første året	Før hver doseøkning av Lojuxta eller minst 1 gang i måneden, alt etter hva som kommer først: mål ALAT, ASAT (som et minimum).
Etter det første året	Før en eventuell doseøkning og minst hver tredje måned: mål ALAT, ASAT (som et minimum).

Hvis pasienten utvikler forhøyde aminotransferasenivåer under behandling med Lojuxta, anbefales det å redusere Lojuxta-dosen og fortsette overvåkingen som beskrevet nedenfor.

ALAT- eller ASAT-nivå	Anbefalt behandling og overvåking ved forhøyede leverfunksjonsprøver*
$\geq 3 \times$ og $< 5 \times$ øvre normalverdi (ULN)	<p>Kontroller det økte nivået ved å gjenta målingen innen én uke.</p> <p>Hvis fortsatt økt nivå, reduser dosen og ta utvidete leverprøver (f.eks. alkalisk fosfatase, total bilirubin og INR).</p> <p>Gjenta prøvene ukentlig, og avbryt administreringen hvis det er tegn på unormal leverfunksjon (økt bilirubin eller INR), hvis aminotransferasenivået overskrider $5 \times$ ULN, eller hvis aminotransferasenivået ikke faller til under $3 \times$ ULN i løpet av ca. 4 uker. Pasienter med vedvarende forhøyet nivå av aminotransferase $> 3 \times$ ULN, skal henvises til spesialist i leversykdommer for nærmere undersøkelse.</p> <p>Hvis behandlingen med Lojuxta gjenopptas etter at aminotransferasenivået er gått tilbake til $< 3 \times$ ULN, skal dosereduksjon vurderes og leverprøver tas hyppigere.</p>
$\geq 5 \times$ ULN	<p>Avbryt administreringen og ta ytterligere leverprøver hvis det ikke allerede er gjort (f.eks. alkalisk fosfatase, total bilirubin og INR). Hvis aminotransferasenivået ikke faller til under $3 \times$ ULN i løpet av ca. 4 uker, skal pasienten henvises til spesialist i leversykdommer for nærmere undersøkelse.</p> <p>Hvis behandlingen med Lojuxta gjenopptas etter at aminotransferasenivået er redusert tilbake til $< 3 \times$ ULN, skal dosen reduseres og leverprøver tas hyppigere.</p>

Hvis forhøyet aminotransferasenivå ledsages av kliniske symptomer på leverskade (f.eks. kvalme, oppkast, abdominale smerter, feber, ikterus, letargi, influensalignende symptomer), økning i bilirubin $\geq 2 \times$ ULN eller aktiv leversykdom, skal behandlingen med Lojuxta seponeres og pasienten henvises til spesialist i leversykdommer for nærmere undersøkelse. Gjenopptagelse av behandlingen kan vurderes hvis effekten av behandlingen anses å oppveie risikoen forbundet med potensiell leversykdom.

*Anbefalinger basert på ULN på ca. 30–40 internasjonale enheter/liter.

Overvåking med tanke på evidens for progressiv leversykdom

Som forventet, grunnet virkningsmekanismen til Lojuxta, økte fettinnholdet i leveren hos de fleste pasientene som ble behandlet i den kliniske hovedstudien. De langsiktige konsekvensene av leversteatose forbundet med Lojuxta-behandlingen er ikke kjent.

Regelmessig screening med tanke på steatohepatitt/fibrose skal utføres ved baseline og deretter årlig som følger:

1	Avbildning for å måle vevselastisitet, f.eks. Fibroscan, ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) eller MR-elastografi.
2	Gamma-GT og serumalbumin for å påvise eventuell leverskade.
3	Måling av biomarkører og/eller skåringsmetoder. Dette skal inkludere minst én markør i hver av følgende kategorier: <ul style="list-style-type: none">• høysensitivt C-reaktivt protein (hs-CRP), erytrocyttenes sedimentasjonshastighet (ESR), CK-18-fragment, Nash-test (leverinflammasjon)• ELF-test (Enhanced Liver Fibrosis), fibrometer, ASAT/ALAT-forhold, Fib-4-skår, fibrotest (leverfibrose).

Behandlernde lege og spesialist i leversykdommer skal sammen utføre og tolke disse testene. Leverbiopsi skal vurderes for pasienter med resultater som tyder på steatohepatitt eller fibrose. Hvis en pasient har steatohepatitt eller fibrose som er påvist ved biopsi, skal nytte/risiko-forholdet revurderes, og behandlingen seponeres om nødvendig.

Legemiddelinteraksjoner

Ettersom Lojuxta har mange signifikante legemiddelinteraksjoner er det viktig at helsepersonell (leger, tannleger, sykepleiere, farmasøyter) er klar over at pasienten behandles med Lojuxta, og kjenner til de potensielle legemiddelinteraksjonene. Pasienten får utdelt et pasientkort, og han/hun oppfordres til å ha dette med seg til enhver tid og forevise dette til helsepersonell som er involvert i behandlingen.

Følgende legemiddelklasser har potensielle legemiddelreaksjoner med Lojuxta. Se også listen i tabellen og preparatomtalen.

1. Cytokrom p450 (CYP) 3A4-hemmere

Lojuxta metaboliseres via CYP3A4, og derfor må det tas hensyn til følgende legemiddelinteraksjoner ved forskrivning av Lojuxta:

Moderate eller sterke CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av moderate eller sterke CYP3A4-hemmere og Lojuxta er kontraindisert. Unngå inntak av grapefuktjuice.

Svake CYP3A4-hemmere

Svake CYP3A4-hemmere kan føre til vesentlig økt eksponering for Lojuxta.

For pasienter som er **på en stabil vedlikeholdsdose av Lojuxta** og som får **atorvastatin** bør man enten:

- gi dosene med 12 timers mellomrom

ELLER

- halvere dosen av Lojuxta

Pasienter som får 5 mg bør fortsette med 5 mg.

Forsiktig opptitrering kan deretter vurderes på bakgrunn av LDL-C-respons og sikkerhet/tolerabilitet. Etter seponering av atorvastatin, bør dosen av Lojuxta opptitreres i henhold til LDL-C-respons og sikkerhet/tolerabilitet.

For pasienter som allerede er **på en stabil dose av en annen svak CYP3A4-hemmer**, bør man gi dosene (Lojuxta og den svake CYP3A4-hemmeren) med 12 timers mellomrom.

Det må utvises ekstra forsiktighet dersom mer enn én svak CYP3A4-hemmer blir administrert samtidig med Lojuxta.

2. Cytokrom p450 (CYP) 3A4-induktorer

Samtidig administrering av en CYP3A4-induktor forventes å redusere effekten av Lojuxta. Samtidig bruk av johannesurt og Lojuxta skal unngås. Hvis CYP3A4-induktoren er tiltenkt for kronisk bruk, anbefales det å måle LDL-C hyppigere under slik samtidig bruk og vurdere å øke dosen av Lojuxta for å sikre opprettholdelse av ønsket effekt. Ved seponering av en CYP3A4-induktor må muligheten for økt eksponering tas i betraktning, og det kan være nødvendig å redusere dosen av Lojuxta.

3. HMG-CoA-reduktasehemmere («statiner»)

Lomitapid øker plasmakonsentrasjonen av statiner. Pasienter som bruker Lojuxta som supplerende behandling til et statin, skal overvåkes med tanke på bivirkninger forbundet med høye statindoser, som for eksempel myopati.

I sjeldne tilfeller kan myopati manifestere seg som rhabdomyolyse med eller uten akutt nyresvikt på grunn av interaksjon med statiner, noe som kan være fatalt. Alle pasienter som bruker lomitapid i tillegg til et statin, skal informeres om den økte risikoen for myopati og bes straks om å rapportere eventuell uforklarlig smerte, ømhet eller svakhet i musklene. Simvastatindoser > 40 mg skal ikke brukes sammen med Lojuxta.

4. Kumarinantikoagulanter

Lojuxta øker plasmakonsentrasjonen av warfarin. INR må måles regelmessig hos pasienter som bruker kumariner (f.eks. warfarin), spesielt etter eventuell endring i Lojuxta-doseringen.

5. P-glykoproteinsubstrater

Lojuxta er en hemmer av P-glykoprotein (P-gp). Samtidig administrering av Lojuxta og P-gp-substrater kan øke absorpsjonen av P-gp-substrater. Reduksjon av dosen av P-gp-substrater bør vurderes.

6. Gallesyrekompleksdannere

Gallesyrekompleksdannere kan forstyrre absorpsjonen av perorale legemidler. Det må være et tidsrom på minst fire timer mellom administrering av Lojuxta og gallesyrekompleksdannere.

7. Perorale prevensjonsmidler

Lojuxta forventes ikke å ha direkte innvirkning på effekten av østrogenbaserte, perorale prevensjonsmidler, men de skal tas med minst 12 timers mellomrom til Lojuxta siden de er svake CYP3A4-hemmere. Diaré og/eller oppkast kan imidlertid redusere hormonabsorpsjonen. Det skal derfor brukes tilleggsprevensjon frem til sju dager etter at symptomene har opphørt.

8. Naturlegemidler

Vær også oppmerksom på at naturlegemidler kan ha interaksjoner (f.eks. johannesurt, ginkgo, hydrastinurt). Det samme gjelder grapefruktjuice.

Tabell over potensielle legemiddelinteraksjoner

Denne listen er ikke ment å være fullstendig, og de som forskriver Lojuxta, må derfor lese informasjonen om legemiddelinteraksjoner i pkt. 4.5 i preparatomtalen samt preparatomtalen for legemidlene som skal administreres samtidig med Lojuxta.

Svake CYP3A4-hemmere	Alprazolam Amiodaron Amlodipin Atorvastatin Azitromycin Bikalutamid Cilostazol Cimetidin Ciklosporin Klotrimazol Fluoksetin Fluvoksamin	Fosaprepitant Ginkgo Hydrastinurt Isoniazid Ivakaftor Lacidipin Lapatinib Linagliptin Nilotinib Østrogenholdige perorale prevensjonsmidler Pazopanib	Peppermyneteolje Propiverin Ranitidin Ranolazin Roksitromycin Pomerans Takrolimus Tikagrelor Tolvaptan
Sterke og moderate CYP3A4-hemmere (kontra-indisert)	Antifungale azolmidler som itrakonazol, flukonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol	Ketolidantibiotika som telitromycin Makrolidantibiotika som erytromycin eller klaritromycin	HIV-proteasehemmere Kalsiumkanalblokkerne diltiazem og verapamil Antiarytmisk dronedaron

Tabell over potensielle legemiddelinteraksjoner

CYP3A4-induktorer	Aminoglutetimid Karbamazepin Glukokortikoider Nafcillin	Ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere Johannesurt Modafinil	Pioglitazon Fenobarbital Fenytoin Rifampicin
P-gp-substrater	Aliskiren Ambrisentan Kolkisin Dabigatraneteksilat Digoksin Everolimus Feksofenadin	Imatinib Lapatinib Maraviroc Nilotinib Posakonazol Ranolazin Saksagliptin	Sirolimus Sitagliptin Talinolol Tolvaptan Topotekan

Bruk hos kvinner i fertil alder

- Lomitapid ble funnet å være teratogen i ikke-kliniske studier og er derfor kontraindisert hos kvinner som er eller kan komme til å bli gravide. Kvinner som blir gravide, skal gis veiledning og henvises til en spesialist i fødselssykdommer.
- Før behandling igangsettes hos kvinner i fertil alder:
 - Gravidet må utelukkes.
 - Gi råd om effektive prevensjonsmetoder, og sørg for at kvinnen benytter effektiv prevensjon.
- Diaré og oppkast kan medføre at perorale prevensjonsmidler blir mindre effektive, og det er da nødvendig å bruke tilleggsprevensjon frem til sju dager etter at symptomene har opphørt.
- Kvinnen skal si fra til legen umiddelbart hvis hun har mistanke om at hun er gravid.

LOWER-registeret (lomitapide observational worldwide evaluation registry)

Et pasientregister, LOWER, har blitt opprettet for å evaluere langtidssikkerhet og effekt ved bruk av Lojuxta. Enhver pasient i registeret som blir gravid under behandling med lomitapid, vil også bli fulgt opp gjennom LOWER. LOWER er blitt pålagt som et ledd i markedsføringstillatelsen av europeiske tilsynsmyndigheter etter å ha sett behovet for ytterligere data om langtidsbruk av Lojuxta for denne sjeldne tilstanden. Ideelt sett skulle LOWER registeret inneholde data fra alle pasienter som behandles med Lojuxta. Deltagelse i registeret burde derfor tilbys alle aktuelle pasienter. Pasientene bør forsikres om at alle innsamlede data anonymiseres.

Vennligst kontakt medinfo@amrytpharma.com for ytterligere informasjon og deltagelse.

Kontrolliste for veiledning av pasientene

Punkter som bør tas opp med pasienten. Kontrollisten bør arkiveres i journalen.



Tatt opp med pasienten



Lojuxta skal tas på tom mage, minst to timer etter kveldsmat.



Før igangsetting av Lojuxta-behandling og under behandlingen bør pasienten følge en diett hvor mindre enn 20 % av energien utgjøres av fett.



Ved igangsetting av Lojuxta-behandling og under behandlingen skal pasienten daglig ta kosttilskudd med 400 IE vitamin E og omtrent 200 mg linolensyre, 110 mg EPA, 210 mg ALA og 80 mg DHA per dag.



Pasienten bør ikke drikke alkohol.



På grunn av Lojuxtas bivirkninger på leveren, er det viktig at leverfunksjonsprøver tas i henhold til legens anbefaling.



Kvinner skal straks informere legen ved mistanke om graviditet. Lojuxta er teratogent i noen dyrestudier. Sikker prevensjon må benyttes for kvinner i fertil alder.



Diaré og oppkast kan medføre at perorale prevensjonsmidler blir mindre effektive, og det er da nødvendig å bruke tilleggsprevensjon frem til sju dager etter at symptomene har opphørt.



Pasientkortet brukes til å informere helsepersonell (leger, sykepleiere, tannleger og farmasøyter) om potensielle legemiddelreaksjoner før det skrives ut andre legemidler. Dette inkluderer legemidler som de kan kjøpe fra et apotek. **Det er svært viktig at pasienten har med seg dette kortet til enhver tid så lenge han/hun behandles med Lojuxta.**



Pasientene skal informeres om LOWER-registeret for Lojuxta, at deltakelsen er frivillig og at dataene vil bli innsamlet anonymt.

A series of horizontal dotted lines for writing, spanning the width of the page.





Chiesi Pharma AB

Klara Norra kyrkogata 34
111 22 Stockholm
Sverige

For spørsmål eller om du vil ha flere eksemplarer av denne brosjyren, kan du kontakte Chiesi på:

Tlf: +46 8 753 35 20 eller

E-post: medinfonordic@chiesi.com