

Lojuxta[®] ▼

(lomitapide) capsules

Förskrivningsvägledning för sjukvårdspersonal

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning.

Om detta utbildningsmaterial

Detta utbildningsmaterial har utarbetats som en del av riskhanteringsplanen för att informera sjukvårdspersonal om de möjliga allvarliga risker som förknippas med Lojuxta. I materialet finns information om dessa risker och hur man kan bidra till att minska dessa genom:

- lämpligt patienturval
- rådgivning om kost och gastrointestinala biverkningar
- övervakning av leverfunktionen avseende förhöjda aminotransferaser och progressiv leversjukdom
- kunskap om läkemedelsinteraktioner
- lämplig användning för kvinnor i fertil ålder.

Läkare som ordinerar Lojuxta rekommenderas att gå igenom denna förskrivningsvägledning för sjukvårdspersonal i samband med läsning av produktresumén på <https://www.lakemedelsverket.se/lmf>.

Användningsindikation för Lojuxta	3
Viktiga punkter	3
Lämpligt patienturval.....	3
Gastrointestinala effekter	3
Leverbiverkningar	4
Läkemedelsinteraktioner	6
Användning hos kvinnor i fertil ålder	7
Globalt observationsregister för utvärdering av lomitapid (LOWER - lomitapide observational worldwide evaluation registry).....	7
Checklista för patientinformation.....	8

Användningsindikation för Lojuxta

Lojuxta (lomitapid) en hämmare av mikrosomalt triglyceridtransferprotein (MTP) är avsedd som:

- Ett tillägg till fettsnål kost och andra lipidsänkande läkemedel, med eller utan lågdensitetslipoprotein (LDL)-aferes, till vuxna patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH).
- Genetisk bekräftelse av HoFH ska alltid inhämtas när så är möjligt. Andra former av primär hyperlipoproteinemi och sekundära orsaker till hyperkolesterolemi (t.ex. nefrotiskt syndrom, hypotyreos) måste uteslutas.

Viktiga punkter

Flera punkter måste kontrolleras före förskrivning av Lojuxta. De viktigaste punkterna sammanfattas nedan. Denna information ska läsas i anslutning till produktresumén på <https://www.lakemedelsverket.se/lmf>.

Lämpligt patienturval

- Behandling med Lojuxta ska inledas och övervakas av läkare med särskild erfarenhet av behandling av lipidrubbnings.
- Lojuxta har visats vara teratogent i icke-kliniska studier och kvinnor i fertil ålder får inte vara gravida och måste använda ett effektivt preventivmedel innan behandlingen inleds.

Gastrointestinala effekter

- Gastrointestinala biverkningar kan vara diarré, illamående, flatulens, buksmärter eller obehag, uppsvälld buk, kräkningar, dyspepsi, rapningar och försämrad aptit.
- Genom att hålla en fettsnål diet under behandlingen med Lojuxta kan antalet och svårighetsgraden av gastrointestinala biverkningar minskas. Patienterna ska före behandlingen med Lojuxta följa en kost där högst 20 % av energiintaget kommer från fett och stå kvar på denna kost under hela behandlingen. Kostrådgivning ska erbjudas.
- Patienterna ska dagligen ta kosttillskott som ger 400 IE E-vitamin och cirka 200 mg linolsyra, 110 mg EPA, 210 mg ALA och 80 mg DHA per dag, vid starten och under hela behandlingen. Att patienten tar kosttillskotten enligt ordination ska kontrolleras vid regelbundna inplanerade besök, då man även betonar vikten av att ta tillskotten.
- Lojuxta är kontraindicerat till patienter med känd signifikant eller kronisk tarmsjukdom såsom inflammatorisk tarmsjukdom eller malabsorption.
- Lojuxta ska tas på tom mage, minst 2 timmar efter kvällsmålet, eftersom fettinnehållet i den senaste måltiden kan inverka negativt på tolerabiliteten i magtarmkanalen.
- Dosen ökas gradvis för att minimera incidens och svårighetsgrad av gastrointestinala biverkningar och förhöjda aminotransferaser.

Leverbiverkningar

- Lojuxta kan orsaka förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) och leversteatos. Det är okänt i vilken omfattning lomitapidassocierad leversteatos ligger bakom de förhöjda aminotransferasvärdena. Trots att inga fall av leverdysfunktion (förhöjt aminotransferas med förhöjt bilirubin eller INR (International Normalized Ratio)) eller leversvikt har rapporterats, finns det misstanke om att lomitapid skulle kunna framkalla steatohepatit, som med tiden kan utvecklas till cirros. De kliniska studier som ger stöd för lomitapids säkerhet och effekt vid HoFH skulle sannolikt inte kunna upptäcka dessa negativa resultat med tanke på studiernas storlek och varaktighet.
- Försiktighet ska iakttas om Lojuxta ges tillsammans med andra levertoxiska läkemedel som t.ex. isotretinoin, amiodaron, paracetamol (>4 g/dag $\geq$ 3 dagar/vecka), metotrexat, tetracykliner och tamoxifen och tätare leverkontroller kan behövas.
- Lojuxta är kontraindicerat till patienter med redan existerande måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion/leversjukdom inklusive de med oförklarade kvarstående onormala leverfunktionsvärden av okänd orsak. Patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A) ska inte ta mer än 40 mg dagligen.
- Alkohol kan öka fetthalten i levern och framkalla eller förvärra en leverskada. Intag av alkohol under behandling med Lojuxta avrådes.

Rekommendationer för kontroll av leverfunktionsvärdena före och under behandling med Lojuxta samt rutinmässig screening för att upptäcka steatohepatit och leverfibros, vid baslinjen och därefter en gång per år

Leverfunktionen måste kontrolleras regelbundet både före och under behandlingen.

Före behandling	Kontrollera ALAT, ASAT, alkaliskt fosfatas, totalt bilirubin, gamma-GT och serumalbumin.
Under det första året	Före varje ökning av Lojuxta-dosen eller månadsvis, vilket som kommer först: kontrollera ALAT, ASAT (minimikrav).
Efter det första året	Minst var 3:e månad och före alla dosökningar: kontrollera ALAT, ASAT (minimikrav).

Om patienternas aminotransferasvärden stiger under behandlingen med Lojuxta rekommenderas dosjustering av Lojuxta och fortsatta kontroller enligt beskrivningen nedan.

ALAT- eller ASAT-värde	Rekommendationer för behandling och kontroll vid förhöjda leverfunktionsvärden*
$\geq 3 \times$ och $< 5 \times$ övre normalvärdet (ULN)	Bekräfta det förhöjda värdet genom ytterligare en mätning inom en vecka. Om värdet bekräftas ska dosen minskas och ytterligare leverrelaterade tester göras om så inte redan skett (t.ex. alkaliskt fosfatas, totalt bilirubin och INR). Upprepa testerna varje vecka och gör uppehåll i doseringen vid tecken på onormal leverfunktion (förhöjt bilirubin eller INR), om aminotransferasvärdena överstiger $5 \times$ ULN eller om aminotransferasvärdena inte sjunker till under $3 \times$ ULN inom cirka 4 veckors tid. Remittera patienter med kvarstående förhöjda aminotransferasvärden på $> 3 \times$ ULN till hepatolog för vidare utredning. Om Lojuxta återinsätts när aminotransferasvärdena sjunkit till $< 3 \times$ ULN ska dossänkning övervägas och leverrelaterade tester utföras med tätare intervall.
$\geq 5 \times$ ULN	Gör uppehåll i doseringen och gör ytterligare leverrelaterade tester om så inte redan skett (t.ex. alkaliskt fosfatas, totalt bilirubin och INR). Om aminotransferasvärdena inte sjunker till under $3 \times$ ULN inom cirka 4 veckors tid ska patienten remitteras till hepatolog för vidare utredning. Om Lojuxta återinsätts när aminotransferasvärdena sjunkit till $< 3 \times$ ULN ska dosen sänkas och leverrelaterade tester utföras med tätare intervall.

Om de förhöjda aminotransferasvärdena åtföljs av kliniska symptom på leverpåverkan (t.ex. illamående, kräkningar, buksmärtor, feber, gulsot, letargi, influensaliknande symptom), förhöjt bilirubin $\geq 2 \times$ ULN eller aktiv leversjukdom, ska behandlingen med Lojuxta avbrytas och patienten remitteras till hepatolog för vidare utredning. Återinsättning av behandlingen kan övervägas om nytta bedöms överväga riskerna vid en eventuell leversjukdom.

*Rekommendationerna baseras på ett ULN på cirka 30-40 internationella enheter/liter.

Övervakning för bevis på progressiv leversjukdom

Som potentiellt förväntat med verkningsmekanismen hos Lojuxta ökade fetthalten i levern hos de flesta av de behandlade patienterna i den pivotala kliniska studien. De långsiktiga konsekvenserna av leversteatos i samband med Lojuxtabehandling är okända.

Regelbunden screening avseende steatohepatit/fibros ska utföras vid baslinjen och varje år enligt följande:

1	Bildtagning för bedömning av vävnadselasticitet t.ex. Fibroscan, ARFI (acoustic radiation force impulse) eller elastografi med hjälp av MR (magnetisk resonansundersökning).
2	Gamma-GT och serumalbumin för att upptäcka eventuell leverskada.
3	Mätning av biomarkörer och/eller scoringmetoder. Detta bör omfatta minst en markör från vardera av följande kategorier: - Högekänsligt C-reaktivt protein (hs-CRP), sänkereaktion (ESR), CK-18-fragment, Nashtest (leverinflammation) - Enhanced Liver Fibrosis (ELF) panel, Fibrometer, ASAT/ALAT-kvot, Fib-4-poäng, Fibrotest (leverfibros).

Utförande och tolkning av dessa tester ska ske i samarbete mellan behandlande läkare och hepatolog. Leverbiopsi ska övervägas för patienter med resultat som tyder på steatohepatit eller fibros. Om en patient har steatohepatit eller fibros som bekräftats med biopsi ska nytta-riskförhållandet bedömas på nytt och behandlingen vid behov avbrytas.

Läkemedelsinteraktioner

Eftersom Lojuxta interagerar med många läkemedel är det viktigt att sjukvårdspersonal (läkare, tandläkare, sjuksköterskor, farmaceuter) känner till att patienten får Lojuxta och är medvetna om risken för läkemedelsinteraktioner. För att underlätta detta kommer patienten att få ett patientinformationskort och uppmanas att alltid bära detta med sig och visa upp det för all sjukvårdspersonal som deltar i behandlingen.

Följande läkemedelsklasser kan interagera med Lojuxta. Se även produktresumén på <https://www.lakemedelsverket.se/lmf>.

1. Cytokrom p450 (CYP) 3A4-hämmare

Lojuxta metaboliseras via CYP3A4 och följande läkemedelsinteraktioner måste därför beaktas vid förskrivning av Lojuxta:

Måttliga eller starka CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av Lojuxta och måttliga eller starka CYP3A4-hämmare är kontraindicerad. Grapefruktjuice ska undvikas.

Svaga CYP3A4-hämmare

Svaga CYP3A4-hämmare kan kraftigt öka exponeringen för Lojuxta.

För patienter som **redan står på en stabil underhållsdos av Lojuxta** som får **atorvastatin** antingen:

- **separera medicindoserna med 12 timmar**

ELLER

- **minska Lojuxta-dosen till hälften.**

Patienter som får 5 mg ska stå kvar på 5 mg.

Försiktig upptitrering kan därefter övervägas i enlighet med LDL-C-svar och säkerhet/tolerabilitet. Vid utsättning av atorvastatin bör Lojuxta-dosen upptitreras i enlighet med LDL-C-svar och säkerhet/tolerabilitet. För patienter som **redan står på en stabil dos på en annan svag CYP3A4-hämmare**, dela på medicindoserna (Lojuxta och den svaga CYP3A4-hämmaren) med 12 timmar.

Iakttä extra försiktighet om mer än 1 svag CYP3A4-hämmare administreras tillsammans med Lojuxta.

2. Cytokrom p450 (CYP) 3A4-inducerare

Samtidig administrering av CYP3A4-inducerare förväntas minska effekten av Lojuxta. Användning av johannesört ska undvikas under behandling med Lojuxta. Tättare kontroller av LDL-C och övervägande av dosökning av Lojuxta rekommenderas under sådan samtidig användning för att önskad effekt ska upprätthållas om CYP3A4-induceraren är avsedd för långtidsanvändning. När CYP3A4-induceraren sätts ut ska risken för ökad exponering beaktas och en sänkning av Lojuxta-dosen kan bli nödvändig.

3. HMG-CoA-reduktashämmare ("statiner")

Lomitapid ökar plasmakoncentrationen av statiner. Patienter som får Lojuxta som tilläggsbehandling till en statin ska övervakas avseende biverkningar som förknippas med användning av statiner i höga doser såsom myopati. På grund av interaktionen kan samtidig behandling med höga doser av statiner leda till rabdomyolys, med eller utan akut njursvikt, inklusive dödsfall. Alla patienter som får lomitapid som tillägg till en statin ska informeras om den potentiella högre risken för myopati och att all oförklarlig smärta, ömhet eller svaghet i musklerna omedelbart ska rapporteras. Simvastatindoser > 40 mg ska inte ges tillsammans med Lojuxta.

4. Kumarinantikoagulantia

Lojuxta ökar plasmakoncentrationen av warfarin. Kontrollera INR regelbundet hos patienter som tar kumariner (t.ex. warfarin), särskilt efter ändringar av Lojuxta-dosen.

5. P-glykoproteinsubstrat

Lojuxta hämmar P-glykoprotein (P-gp). Samtidig administrering av Lojuxta och P-gp-substrat kan öka absorptionen av P-gp-substrat. Dosminskning av P-gp-substratet ska övervägas.

6. Gallsyrebindande läkemedel

Gallsyrebindande läkemedel kan interferera med absorptionen av orala läkemedel. Lojuxta och gallsyrebindande läkemedel ska tas med minst 4 timmars mellanrum.

7. P-piller

Lojuxta förväntas inte ha någon direkt påverkan på effekten av östrogenbaserade p-piller, dock ska administrering separeras från Lojuxta med 12 timmar eftersom de är svaga CYP3A4-hämmare. Diarré och/eller kräkningar kan emellertid minska absorptionen av hormonet. En kompletterande preventivmetod ska användas under sju dagar efter att symtomen har försvunnit.

8. Vikten av fettsyra och tillskott av fettlösliga vitaminer

Att tillskottsbehandlingen följs ska kontrolleras vid regelbundna inplanerade besök och vikten av denna betonas.

Användning för kvinnor i fertil ålder

- Lomitapid var teratogent i icke-kliniska studier och är därför kontraindicerat till kvinnor som är eller kan bli gravida. Kvinnor som blir gravida ska få rådgivning och remitteras till expert i teratologi.
- Innan behandling inleds hos kvinnor i fertil ålder
 - ska det först bekräftas att kvinnan inte är gravid
 - ska kvinnan få rådgivning om effektiva preventivmetoder och lämplig preventivåtgärd sättas in.
- Vid diarré eller kräkningar kan p-piller få försämrad effekt och därför krävs en kompletterande preventivmetod fram till sju dagar efter att symtomen har försvunnit.
- Kvinnan ska omedelbart informera sin läkare vid misstänkt graviditet.

Globalt observationsregister för utvärdering av lomitapid (LOWER - lomitapide observational worldwide evaluation registry)

Ett patientregister, LOWER har inrättats för att utvärdera Lojuxtabehandlingens säkerhet och effekt på lång sikt. Alla patienter som är inskrivna i detta register och som blir gravida medan de tar lomitapid kommer också att följas upp genom LOWER. Med hänsyn till behovet att erhålla ytterligare data om långvarig användning av Lojuxta för denna sällsynta sjukdom, har LOWER-registret gjorts obligatorisk som en del av marknadsföringstillståndet utfärdat av europeiska tillsynsmyndigheter. Registret ska i bästa fall innehålla information om alla patienter som behandlas med Lojuxta. Deltagande i registret bör därför erbjudas alla berättigade patienter. Patienterna bör försäkras om att all data som samlas in kommer att anonymiseras.

Vänligen kontakta medinfo@amrytpharma.com för ytterligare information om registret och ditt deltagande.

Checklista för patientinformation

Vissa punkter måste gås igenom med patienten så att denne säkert förstår vad de innebär. Denna checklista kan underlätta diskussionerna med patienten och läggas bland patientanteckningarna.



Har diskuterats med patienten



Lojuxta ska tas på tom mage, minst 2 timmar efter kvällsmåltiden.



Patienterna ska före behandlingen med Lojuxta följa en kost där högst 20 % av energiintaget kommer från fett och stå kvar på denna kost under hela behandlingen.



Patienterna ska dagligen ta kosttillskott som ger ungefär 400 IE E-vitamin och cirka 200 mg linolsyra, 110 mg EPA, 210 mg ALA och 80 mg DHA per dag, vid starten och under hela behandlingen med Lojuxta.



Patienten bör inte dricka alkohol.



På grund av leverbiverkningarna av Lojuxta är det viktigt att leverfunktionen testas enligt läkarens rekommendation.



Kvinnor ska omedelbart informera sin läkare om en misstänkt graviditet.



Innan behandling av Lojuxta inleds för fertila kvinnor, ska effektiv antikonception användas.



Vid diarré eller kräkningar kan p-piller få försämrade effekt och därför krävs en kompletterande preventivmetod fram till sju dagar efter att symtomen har försvunnit.



Syftet med patientinformationskortet är att informera sjukvårdspersonal (läkare, sjuksköterskor, tandläkare och apotekspersonal) om hur olika läkemedel kan påverka varandra, innan ett nytt läkemedel skrivs ut. Detta gäller läkemedel som de köper på apoteket. **Det är viktigt att patienterna alltid har med sig detta kort när de tar Lojuxta.**



Patienten ska uppmanas att ingå i LOWER-registret för Lojuxta och bli försäkrade om att data samlas in anonymt.





Chiesi Pharma AB

Klara Norra kyrkogata 34
111 22 Stockholm
Sverige

Vid frågor eller om fler kopior av denna förskrivningsvägledning
önskas, kontakta Chiesi Pharma AB på e-mail:
medinfonordic@chiesi.com