

D BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

•Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen udfører de lægemiddelovervågningsaktiviteter og -tiltag, der er fastsat i den vedtagne risikostyringsplan, som fremgår af modul 1.8.2 af markedsføringstilladelsen, samt alle efterfølgende vedtagne ajourføringer af risikostyringsplanen.

Der skal indsendes en opdateret RMP:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- ved enhver ændring af risikostyringssystemet, navnlig som resultat af, at der tilgår nye oplysninger, som kan medføre væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at der er nået en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

Hvis indsendelsen af en PSUR falder sammen med opdateringen af en risikostyringsplan, kan de indsendes samlet.

•Yderligere foranstaltninger til risikominimering

Indehaveren af markedsføringstilladelsen udleverer før lanceringen et sæt uddannelsesmateriale, der er rettet til alle læger, der forventes at ordinere/anvende lomitapid.

Uddannelsesmateriale til lægerne skal indeholde:

- Produktresumé
- Ordinationsvejledning
- Patientadvarselskort
- Patientbrochurer

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal aftale indhold og format af uddannelsesmateriale samt en kommunikationsplan med de nationale kompetente myndigheder i hver medlemsstat før distribution på dennes område.

Ordinationsvejledningen skal indeholde følgende hovedelementer:

Korrekt valg af patienter

- Lojuxta er kun indiceret til anvendelse hos voksne patienter med HoFH
- Lojuxtas sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt
- behandlingen med Lojuxta bør indledes og overvåges af en læge med erfaring i behandling af forstyrrelser i blodlipiderne
- angivelse af, at Lojuxta var teratogent i ikke-kliniske undersøgelser, og at kvinder i den fødedygtige alder ikke må være gravide og skal anvende effektiv antikonception, før behandlingen initieres.

Gastrointestinale effekter

- information om uønskede effekter, herunder diarré, kvalme, flatulens, abdominalsmerter eller abdominalt ubehag, opkastning, dyspepsi, eruktation og nedsat appetit
- kontraindikation ved anvendelse hos patienter med kendt betydningsfuld eller kronisk tarmsygdomsomsom inflammatorisk tarmsygdom eller malabsorption
- anvisninger for gradvis dosiseskalering af Lojuxta for at forbedre tolerabiliteten af lægemidlet
- anvisninger til patienterne om:
 - nødvendigheden af fedtfattig diæt (dvs. patienterne skal følge en diæt med mindre end 23 % af kalorieindholdet fra fedtstof)

- tidspunktet for indtagelsen af lægemidlet (Lojuxta skal tages på tom mave mindst to timer efter aftensmåltidet)
- nødvendigheden af at tage kosttilskud (dvs. 400 IE vitamin E, mindst 200 mg linolsyre, 110 mg eicosapentaensyre (EPA), 210 mg alfa-linolensyre (ALA) og 80 mg docosahexaensyre (DHA) dagligt)

Hepatiske hændelser relateret til forhøjede aminotransferaser og progressiv leversygdom

- information om kontraindikationen hos patienter med præsisterende moderat eller svær

leverfunktionsnedsættelse/leversygdom, herunder ved prøver, der viser persisterende unormal leverfunktion af ukendt årsag

- information om de kliniske fund i udviklingsfasen (forhøjede leverenzzymer og steatose) hos personer, der blev behandlet med Lojuxta
- anvisning om forsigtighed ved anvendelse af Lojuxta sammen med andre hepatotoksiske lægemidler og om at overveje hyppigere overvågning af leverrelaterede prøver
- anvisning til patienterne om risikoen ved samtidig alkoholindtagelse
- anvisning om overvågning af leverfunktionen (bestemmelse af leverenzzymer og totalbilirubin) før og efter behandlingen med Lojuxta og rutinemæssig screening for steatohepatitis og hepatisk fibrose, herunder konkrete detaljer om en screeningstest ved baseline og årligt som følger:
 - skanning for vævselasticitet, f.eks. Fibroscan, acoustic radiation force impulse (ARFI) eller magnetisk resonans- (MR-) elastografi
 - bestemmelse af biomarkører og/eller scoretildeling. Denne skal omfatte mindst én markør i hver af følgende kategorier:

- gamma-GT og serumalbumin (leverskade)
- højfølsom bestemmelse af C-reaktivt protein (hs-CRP), sænkingsreaktion (ESR), CK-18 Fragment, NashTest (leverinflammation)
- udvidet leverfibrosepanel (ELF), Fibrometer, AST/ALT-forhold, Fib-4-score, Fibrotest (leverfibrose)

Anvendelse hos fødedygtige kvinder

- at lomitapid viste sig at være teratogent i ikke-kliniske undersøgelser og er kontraindiceret hos kvinder, som er eller kan blive gravide kvinder, som bliver gravide, bør rådgives og henvises til en ekspert i teratologi
- før initiering af behandling af kvinder i den fødedygtige alder:
 - graviditet skal udelukkes
 - fyldestgørende rådgivning om effektiv antikonceptionsmetode skal gives, og effektiv antikonception tages i brug
- advarsel om muligheden for nedsat virkning af orale antikonceptionsmidler som følge af diarré eller opkastning og nødvendigheden af supplerende antikonception indtil 7 dage efter at symptomerne er svundet
- kvindelige patienter skal straks informere lægen, hvis de har mistanke om at være gravide

Lægemiddelinteraktioner

- information om interaktioner med CYP3A4-hæmmer og -induktorer, kumarin-antikoagulantia, statiner, P-gp-substrater, orale antikonceptionsmidler, galdehyreskevestranter og grapefrugtjuice
- vigtigheden af tilskud af fedtsyrer og opløselige vitaminer
- overholdelsen af tilskudsregimet bør verificeres ved regelmæssige planlagte besøg, og vigtigheden heraf bør understreges.

Oplysningsmateriale til patienter

Oplysning om, at informationsmaterialet til patienterne i de ordinerende lægers informationspakke kan anvendes til patientrådgivning.

Der udleveres en kopi af patientbrochuren og patientadvarselkortet til alle patienter ved initiering af behandlingen med Lojuxta.

Patienterne skal informeres om nødvendigheden af at have patientadvarselkortet på sig og vise det til alle læger, som behandler dem.

Observational Worldwide Evaluation Registry Lomitapid

Information om eksistensen og vigtigheden af dette register, hvis formål er systematisk indsamling af information om sikkerheds- og virkningsmæssige resultater for patienter, der behandles med lomitapid.

De ordinerende læger opfordres til at indføre alle patienter, der behandles med Lojuxta, i et globalt register.

Patientbrochure

Patientbrochuren skal indeholde følgende hovedelementer:

- indtagelse af Lojuxta bør undgås ved leverproblemer eller unormale leverprøver af ukendt årsag
- information om, at Lojuxta kan forårsage leverproblemer
- nødvendigheden af at oplyse lægen om eventuelle tidligere leverproblemer
- nødvendigheden af at oplyse lægen om al patientens anden medicin, da der kræves særlig forsigtighed ved samtidig brug af andre lægemidler, der kan medføre leverproblemer
- symptomer på leversygdom, som patienten bør søge læge for
- en forklaring af de typer prøver, der er nødvendige (skanning og blodprøver) til kontrol af leverfunktionen, og vigtigheden af, at de udføres regelmæssigt
- information om, at Lojuxta var teratogent i de ikke-kliniske undersøgelser og ikke bør anvendes under graviditet eller af patienter, der planlægger at blive gravide
- kvinder i den fødedygtige alder skal bruge tilstrækkelig antikonception og straks informere lægen, hvis de har mistanke om at være gravide
- Lojuxta kan forårsage diarré og opkastning, og i så fald skal patienter, der får orale antikonceptionsmidler, anvende supplerende antikonception i syv dage efter at symptomerne er svundet
- information om interaktioner med CYP3A4-hæmmere og -induktorer, kumarin-antikoagulantia, statiner, P-gp-substrater, orale antikonceptionsmidler og galdehyreskvestranter
- nødvendigheden af at undgå alkohol
- nødvendigheden af at undgå grapefrugtjuice
- vigtigheden af tilskud af fedtsyrer og fedtopløselige vitaminer (vitamin E)
- information om vigtigheden af at følge en fedtfattig diæt (en diæt med mindre end 20 % af kalorieindholdet fra fedtstof)

- information om, at Lojuxta skal tages ved sengetid med vand mindst to timer efter aftenmåltidet og uden fødeindtagelse
- information om eksistensen og vigtigheden af Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry, der systematisk indsamler oplysninger om sikkerheds- og virkningsmæssige udfald for patienter, der behandles med lomitapid

Patientadvarselkort

Formålet med patientadvarselkortet er at informere sundhedspersoner om potentielle lægemiddelinteraktioner, før der ordineres yderligere medicin. Patienterne skal have at vide, at de skal have kortet på sig og vise det til alle læger, der behandler dem.

Kortet skal indeholde information om interaktioner med:

oCYP 3A4-hæmmere

oCYP 3A4-induktorer

okumarin-antikoagulantia

Ostatiner

oP-gp-substrater

oøstrogenholdige orale antikonceptionsmidler

•Forpligtelse til foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme træffe følgende foranstaltning:

Beskrivelse	Tidsfrist
På grundlag af en protokol godkendt af CHMP gennemfører ansøgeren en klinisk undersøgelse med fyldestgørende surrogat-endepunkter for vaskulære udfald ved anvendelse af scanningsteknikker til overvågning af den vaskulære funktion og sygdommens stabilisering og/eller regression.	Den endelige undersøgelsesrapport skal forelægges senest den 31. december 2019.