

17. februar 2021

▼ Lojuxta (lomitapid): Påmindelse om at overvåge leverfunktionen hos patienter, der behandles med Lojuxta, og om at undgå brug under graviditet.

Kære sundhedspersonale,

Efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Lægemiddelstyrelsen ønsker Amryt Pharmaceuticals DAC at minde om følgende:

Resumé

Sundhedspersonale mindes om følgende for at minimere risiciene ved Lojuxta (lomitapid):

- **Lomitapid er kontraindiceret til patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion og patienter med persisterende unormale resultater af leverfunktionsprøver, der ikke kan findes en forklaring på.**
- **Leverfunktionen skal overvåges inden og under behandling med lomitapid (se tabellen nedenfor for specifikke anbefalinger).**
- **Der skal foretages screening for steatohepatitis/fibrose, inden behandling med lomitapid påbegyndes og årligt derefter (se afsnittet nedenfor).**
- **Lomitapid er kontraindiceret under graviditet.**
- **Før initiering af behandling med lomitapid til kvinder i den fødedygtige alder skal:**
 - **graviditet udelukkes**
 - **rådgivning om effektiv antikonceptionsmetode gives**
 - **effektiv antikonception tages i brug og opretholdes.**

Baggrund for påmindelsen om foranstaltninger til minimering af risici

Lojuxta (lomitapid) er indiceret som tillægsbehandling til en fedtfattig diæt og andre lipidsænkende lægemidler, med eller uden aferese af lav-densitetslipoprotein (LDL), hos voksne patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi (HoFH).

Dette brev har til formål at minde sundhedspersonale om de risikominimeringsforanstaltninger, der er beskrevet i ordinationsvejledningen og produktresuméet for Lojuxta, da erfaringer fra klinisk praksis viser, at der er behov for at forbedre overholdelsen af disse foranstaltninger.

Overvågning af leverfunktionen

Lomitapid kan forårsage forhøjede leverenzymmer, alaninaminotransferase [ALAT] og aspartataminotransferase [ASAT] samt leversteatose. Ændringer i leverenzymmer kan forekomme når som helst under behandlingen, men forekommer oftest under dosiseskalering.

Derfor skal der tages leverfunktionsprøver i henhold til skemaerne nedenfor:

Før behandlingen påbegyndes	Mål ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase, total bilirubin, gamma-glutamyltransferase og serumalbumin.
I løbet af det første år	Før hver dosisforhøjelse af lomitapid eller en gang om måneden, hvad der måtte indtræffe først: Mål ALAT og ASAT (som minimum).
Efter det første år	Mindst hver 3. måned og før enhver dosisforhøjelse: Mål ALAT og ASAT (som minimum).

Hvis patienten udvikler forhøjede aminotransferaser under behandlingen med lomitapid, skal dosis af lomitapid justeres, og patienten skal overvåges som følger:

$\geq 3 \times$ og $< 5 \times$ øvre normalværdi (ULN)	Bekræft forhøjelsen ved gentagelse af bestemmelsen inden for en uge. Ved bekræftelse reduceres dosis, og der tages supplerende leverrelaterede prøver, hvis dette ikke allerede er sket (såsom alkalisk fosfatase, total bilirubin og INR). Gentag prøverne ugentligt, og afbryd dosering, hvis • der ses tegn på abnorm leverfunktion (stigning i bilirubin eller INR) • aminotransferaserne stiger til over $5 \times$ ULN • aminotransferaserne ikke falder til under $3 \times$ ULN inden for ca. 4 uger. Henvi patienter med persisterende forhøjede aminotransferaseværdier $> 3 \times$ ULN til en nærmere undersøgelse ved en hepatolog. Hvis behandlingen med lomitapid genoptages, efter at aminotransferaserne er faldet til $< 3 \times$ ULN, skal det overvejes at reducere dosis og overvåge leverrelaterede prøver hyppigere.
$\geq 5 \times$ ULN	Doseringen indstilles, og der tages yderligere leverrelaterede prøver, hvis dette ikke allerede er sket (såsom alkalisk fosfatase, total bilirubin og INR). Hvis aminotransferaserne ikke kommer under $3 \times$ ULN inden for ca. 4 uger, henvises patienten til nærmere undersøgelse ved en hepatolog. Hvis behandlingen med lomitapid genoptages, efter at aminotransferaserne er faldet til $< 3 \times$ ULN, reduceres dosis, og leverrelaterede prøver overvåges hyppigere.

Overvågning for tegn på steatohepatitis/fibrose eller progressiv leversygdom

Der bør regelmæssigt screenes for steatohepatitis/fibrose ved baseline og en gang om året under anvendelse af scanninger og vurderinger af biomarkører, i samråd med en hepatolog:

- Scanning for vævselasticitet, f.eks. Fibroscan, ARFI (acoustic radiation force impulse) eller MR-elastografi.
- Målinger af biomarkører og/eller scoringsmetoder. Dette bør omfatte mindst én markør i hver af følgende kategorier:
 - ✓ gamma-GT, serumalbumin (leverskade)
 - ✓ højsensitiv bestemmelse af C-reaktivt protein (hs-CRP), sænkingsreaktion (ESR), CK-18-fragment, NashTest (leverinflammation)

- ✓ ELF-panel (udvidet leverfibrose), FibroMeter, ASAT/ALAT-ratio, Fib-4-score, FibroTest (leverfibrose).

Gravide kvinder og brug af lomitapid til kvinder i den fødedygtige alder

Lomitapid er kontraindiceret til gravide kvinder.

Alle kvinder i den fødedygtige alder skal forevise en negativ graviditetstest inden indledning af behandlingen og skal bruge en effektiv antikonceptionsmetode. Virkningen af orale antikonceptionsmidler kan blive nedsat som følge af diarré eller opkastning, hvilket kræver supplerende antikonception indtil 7 dage efter, at symptomerne er svundet.

Kvindelige patienter skal straks informere lægen, hvis de har mistanke om at være gravide.

Uddannelsesmateriale

Som hjælp til at minimere disse risici og informere dine patienter findes der uddannelsesmateriale til dig som ordinerende læge (herunder en tjekliste med vigtige punkter, som patienten skal informeres om) og til patienterne (en patientbrochure og et patientadvarselkort). Disse uddannelsesmaterialer fås fra Amryt (se kontaktoplysningerne nedenfor).

Indberetning af bivirkninger

Sundhedspersoner skal indberette alle uønskede hændelser i forbindelse med brugen af lomitapid i overensstemmelse med det nationale system til spontan indberetning, til:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
Telefon: +45 44 88 95 95

▼ Lojuxta er underlagt supplerende overvågning for hurtigt at kunne tilvejebringe nye sikkerhedsoplysninger. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger.

Virksomhedens kontaktoplysninger

Hvis du har spørgsmål, er du velkommen til at sende en e-mail til medinfo@amrytpharma.com eller ringe til: 00 800 4447 4447 (gratisnummer) eller +44 1604 54 99 52 (ikke gratisnummer).

Med venlig hilsen,

Amryt Pharmaceuticals DAC

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Fleur', with a stylized flourish at the end.

Fleur Taylor
General Manager UK, Ireland and Nordics