



Belangrijke, niet-commerciële risico-  
informatie over een farmaceutisch product

Datum: 17 februari 2021

**Belangrijke risico-informatie Lojuxta (lomitapide): Controleer de leverfunctie van patiënten die behandeld worden met Lojuxta regelmatig, en gebruik het middel niet tijdens de zwangerschap**

Geachte heer/ mevrouw,

In overleg met het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) wil Amryt Pharmaceuticals DAC u herinneren aan de risicobeperkende maatregelen bij het gebruik van Lojuxta in verband met leverfunctiestoornis en zwangerschap.

**Samenvatting**

**Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden opnieuw gewezen op de risico's van Lojuxta (lomitapide), om deze tot een minimum te beperken:**

- ✓ Lomitapide is gecontra-indiceerd bij patiënten met matige of ernstige leverfunctiestoornissen en bij patiënten met onverklaarbare aanhoudende abnormale leverfunctiewaarden.
- ✓ De leverfunctie moet **vóór en tijdens** de behandeling met lomitapide worden gecontroleerd (zie de tabel hieronder voor de specifieke aanbevelingen).
- ✓ **Vóór** aanvang van de behandeling met lomitapide dient er op steatohepatitis/fibrose gecontroleerd te worden en daarna moet dit jaarlijks gebeuren (zie hieronder).
- ✓ Lomitapide is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.
- ✓ Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient **vóór** de start van de behandeling met lomitapide:
  - te worden bevestigd dat er geen sprake is van zwangerschap;
  - advies over effectieve anticonceptiemethoden te worden verstrekt;
  - met effectieve anticonceptie worden begonnen.

## ***Aanvullende informatie***

Lojuxta (lomitapide) is geïndiceerd als aanvulling bij een vetarm dieet en andere lipidenverlagende geneesmiddelen met of zonder low-density-lipoproteïne-afereze (LDL-afereze) bij volwassen patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH).

Met deze brief worden beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg nogmaals op de risicobeperkende maatregelen gewezen. Deze staan beschreven in het risicominimalisatie materiaal betreffende Lojuxta (lomitapide) voor zorgverleners en de Samenvatting van de Productkenmerken van Lojuxta. Ervaring uit de klinische praktijk maakt duidelijk dat deze maatregelen beter moeten worden nageleefd.

### Controle van de leverfunctie

Lomitapide kan een verhoging van de leverenzymen alanine-aminotransferase [ALAT] en aspartaataminotransferase [ASAT], en hepatische steatose veroorzaken. Veranderingen in leverenzymwaarden treden het vaakst op tijdens een dosisverhoging, maar kunnen op elk moment tijdens de behandeling optreden.

Daarom is het nodig leverfunctietesten uit te voeren volgens het onderstaande schema:

<b>Vóór aanvang van de behandeling</b>	Meet ALAT, ASAT, alkalische fosfatase, totaal bilirubine, gamma-glutamyltransferase en serumalbumine.
<b>Tijdens het eerste jaar</b>	Vóór elke dosisverhoging van lomitapide of, als dit eerder is, maandelijks: meet minimaal ALAT, ASAT.
<b>Na het eerste jaar</b>	Ten minste om de 3 maanden en vóór elke dosisverhoging: meet minimaal ALAT, ASAT.

Als tijdens de behandeling met Lojuxta verhoging van aminotransferasen optreedt, moet de dosis lomitapide worden aangepast en moeten patiënten als volgt worden gecontroleerd:

#### **ALAT of ASAT**

#### **Aanbevelingen voor behandeling en controle**

<b>≥ 3x en &lt; 5x bovengrens van de normaalwaarde (ULN)</b>	<p>Bevestig de verhoging door de meting binnen een week te herhalen.</p> <p>Als de verhoging bevestigd is, moet de dosis worden verlaagd en dienen aanvullende levergerelateerde testen te worden uitgevoerd als er nog geen metingen zijn verricht (onder andere van alkalische fosfatase, totaal bilirubine en INR).</p> <p>Herhaal de testen wekelijks en staak de dosering als</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• er tekenen zijn die wijzen op een abnormale leverfunctie (verhoging in bilirubine of INR);</li><li>• de concentratie aminotransferase stijgt tot boven 5x ULN;</li><li>• de concentratie aminotransferase niet binnen ongeveer vier weken onder 3x ULN komt.</li></ul> <p>Verwijs patiënten met een aanhoudende verhoging van een aminotransferase &gt; 3x ULN voor verder onderzoek door naar een hepatoloog.</p> <p>Als de toediening van lomitapide wordt hervat nadat de concentratie aminotransferase weer &lt; 3x ULN is, moet worden overwogen de dosis te verlagen en vaker levergerelateerde testen uit te voeren.</p>
--	--

<b>≥ 5x ULN</b>	<p>Staak de toediening en laat aanvullende levergerelateerde testen uitvoeren als er nog geen metingen zijn verricht (onder andere van alkalische fosfatase, totaal bilirubine en INR). Verwijs de patiënt voor verder onderzoek door naar een hepatoloog als de concentratie aminotransferase niet binnen ongeveer 4 weken onder 3x ULN komt.</p> <p>Als de toediening van lomitapide wordt hervat nadat de concentratie aminotransferase weer &lt; 3x ULN is, dient de dosis te worden verlaagd en moeten levergerelateerde testen vaker worden uitgevoerd.</p>
-----------------	---

### Controle op aanwijzingen voor hepatische steatose/fibrose of progressieve leverziekte.

In overleg met een hepatoloog dient bij aanvang van de behandeling en daarna jaarlijks op steatohepatitis/fibrose te worden gecontroleerd door middel van scan- en biomarkerbeoordelingen:

- scans om weefselelasticiteit vast te stellen, bijv. een fibroscan, acoustic radiation force impulse (ARFI) of magnetische resonantie-elastografie (MRE);
- meting van biomarkers en/of scoringmethodes. Daarvoor moet uit elk van de volgende categorieën ten minste één marker worden gebruikt:
  - ✓ gamma-GT en serumalbumine om mogelijk leverletsel vast te stellen;
  - ✓ high-sensitivity-C-reactieve proteïne (hs-CRP), bezinkingssnelheid erythrocyten (BSE), CK-18-fragment, Nash-test (leverontsteking);
  - ✓ Enhanced Liver Fibrosis-panel (ELF-panel), fibrometer, ASAT/ALAT-ratio, FIB-4-score, fibrotest (leverfibrose).

### Zwangere vrouwen en gebruik van lomitapide bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Lomitapide is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen.

Bij alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet bevestigd worden dat zij niet zwanger zijn voordat de behandeling wordt gestart. Ook moet een effectieve anticonceptiemethode worden gestart. Bij orale anticonceptiemiddelen kan verlies van de werkzaamheid optreden ten gevolge van diarree of braken, waardoor aanvullende anticonceptie nodig is tot 7 dagen nadat de symptomen zijn verdwenen.

Vrouwen moeten hun arts onmiddellijk informeren bij vermoeden van zwangerschap.

### Risicominimalisatie materialen

Om u te helpen deze risico's te beperken en uw patiënten te informeren, is er risicominimalisatie materiaal beschikbaar voor u als voorschrijver (met onder andere een checklist met aandachtspunten om de patiënt in te lichten) en voor patiënten (een gids en een waarschuwingskaart). Dit risicominimalisatie materiaal stelt Amryt online beschikbaar via [www.lomitapideinfo.eu](http://www.lomitapideinfo.eu).

### **Melden van bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **Contactinformatie**

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Lojuxta, kunt u contact opnemen met de afdeling “Medical Information” van Amryt Pharmaceuticals DAC, te bereiken via telefoonnummer 00 800 4447 4447 (gratis nummer) of + 44 1604 54 99 52 (betalend), of via [medinfo@amrytpharma.com](mailto:medinfo@amrytpharma.com).

Met vriendelijke groet,

NB: Deze DHPC is verstuurd aan de volgende zorgverleners:

- geselecteerde lipiden specialisten in academische centra waar Lojuxta wordt voorgeschreven
- apothekers van de Home Care Service Provider