

Lojuxta®▼ (lomitapidum) tvrdé tobolky

Příručka pro zdravotnické
pracovníky

EDUKAČNÍ MATERIÁL

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

O edukačním materiálu

Tento edukační materiál byl připraven jakou součástí plánu řízení rizik za účelem informování zdravotnických pracovníků o rizicích spojených s léčivým přípravkem Lojuxta. Edukační materiál obsahuje informace o těchto rizicích a způsobech, jak je zmírnit pomocí:

- Správného výběru pacientů
- Nutričního poradenství a poradenství o nežádoucích gastrointestinálních účincích
- Sledování účinků na játra spojených se zvýšením hladin aminotransferáz a progresivního onemocnění jater
- Povědomí o lékových interakcích
- Správného používání u žen ve fertilním věku

Lékař předepisující přípravek Lojuxta by si měl pročíst tuto příručku pro zdravotnické pracovníky spolu se souhrnem údajů o přípravku.

Indikace pro použití přípravku Lojuxta 3

Klíčové body 3

Správný výběr pacienta 3

Gastrointestinální (GI) účinky 3

Nežádoucí účinky na játra 4

Lékové interakce 6

Tabulka možných lékových interakcí 7/8

Použití u žen ve fertilním věku 8

Celosvětový observační registr hodnotící lomitapid (LOWER) 8

Doporučení pro patientský dotazník 9

Indikace pro použití přípravku Lojuxta

Lojuxta (lomitapidum), mikrozomální triglyceridový transportní proteinový (MTP) inhibitor, je indikována:

- Jako podpůrný přípravek užívaný spolu s dietou s nízkým obsahem tuků a dalšími léčivými přípravky na snížení hladiny lipidů spolu s aferézou lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) či bez ní u dospělých pacientů s homozygotní formou familiární hypercholesterolémie (HoFH).
- Tam, kde je to možné, by měla být HoFH potvrzena geneticky. Je nutné vyloučit jiné formy primární hyperlipoproteinémie a sekundární příčiny hypercholesterolémie (např. nefrotický syndrom, hypotyreózu).

Klíčové body

Před předepsáním přípravku Lojuxta je nutné prostudovat několik bodů. Níže je uveden výčet klíčových bodů. Tyto informace je potřeba pročíst spolu se souhrnem údajů o přípravku.

Správný výběr pacienta

- Léčbu přípravkem Lojuxta by měl zahajovat a sledovat lékař, který má zkušenosti s léčbou poruch lipidů.
- V neklinických studiích byl u přípravku Lojuxta pozorován teratogenní účinek. Ženy ve fertilním věku nesmějí být těhotné a musí před zahájením léčby začít používat účinnou antikoncepční metodu.

Gastrointestinální (GIT) účinky

- Gastrointestinální nežádoucí účinky zahrnují průjem, nauzeu, plynatost, bolest břicha nebo břišní dyskomfort, abdominální distenzi, zvracení, dyspepsii, říhání a snížení chuti k jídlu.
- Výskyt a závažnost nežádoucích gastrointestinálních účinků spojených s užíváním přípravku Lojuxta se snižuje při dietě s nízkým obsahem tuků. Již před zahájením léčby přípravkem Lojuxta má být pacientům podávána dieta obsahující méně než 20% energie z tuků a je potřeba ji dodržovat i během léčby. Je potřeba poskytnout nutriční poradenství.
- Při zahájení léčby by pacienti měli denně užívat doplňky, které obsahují 400 IU vitamínu E a přibližně 200 mg kyseliny linolové, 110 mg kyseliny eikosapentaenové (EPA), 210 mg kyseliny alfa-linolenové (ALA) a 80 mg kyseliny dokosahexaenové (DHA). Součinnost pacienta při dodržování suplementačního režimu by měla být kontrolována při pravidelných schůzkách a je potřeba zdůraznit jeho význam.
- Lojuxta je kontraindikována u pacientů se známým závažným nebo chronickým střevním onemocněním, např. zánětlivým onemocněním střeva nebo malabsorpcí.
- Přípravek Lojuxta se užívá nalačno, minimálně dvě hodiny po večeři, protože tuk obsažený v nedávno požitém jídle může mít negativní vliv na gastrointestinální snášenlivost.
- Dávka by měla být zvyšována postupně, aby se minimalizovala incidence a závažnost gastrointestinálních nežádoucích účinků a zvýšení aminotransferáz.

Nežádoucí účinky na játra

- Lojuxta může způsobit zvýšení hladiny alaninaminotransferázy [ALT] a aspartátaminotransferázy [AST] a jaterní steatózu. V jakém rozsahu jaterní steatóza související s lomitapidem podporuje zvýšení aminotransferáz není známo. Ačkoli nebyly hlášeny případy jaterní dysfunkce (zvýšení aminotransferáz se zvýšením bilirubinu nebo INR (International Normalized Ratio) nebo jaterního selhání), existuje obava, že lomitapid může indukovat steatohepatitidu, která může za několik let progredovat do cirhózy. Není pravděpodobné, že by klinické studie na podporu bezpečnosti a účinnosti lomitapidu u HoFH byly schopné vzhledem k jejich rozsahu a době trvání tyto nežádoucí účinky detekovat.
- Opatrnosti je třeba při použití přípravku Lojuxta s dalšími léčivými přípravky se známým hepatotoxickým potenciálem jako je izotretinoin, amiodaron, paracetamol (acetaminofen) (>4 g/den po ≥3 dny / týden), metotrexát, tetracykliny a tamoxifen. Může být nutné častější sledování jaterních testů.
- Lojuxta je kontraindikována u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater včetně pacientů s neobjasněnými přetrvávajícími abnormálními testy jaterních funkcí. Pacientům s mírnou poruchou funkce jater (Child Pugh A) nesmí být podáno více než 40 mg denně.
- Alkohol může zvyšovat hladinu tuku v játrech a může vést k indukci nebo exacerbaci poškození jater. Požívání alkoholu během léčby přípravkem Lojuxta se nedoporučuje.

Doporučení k provedení jaterních testů před a během léčby přípravkem Lojuxta a screeningová vyšetření na přítomnost steatohepatitidy a jaterní fibrózy při zahájení léčby a dále vždy v intervalu jednoho roku.

Před zahájením léčby a během léčby je nezbytné pravidelně sledovat jaterní funkce.

Před zahájením léčby	Hladina ALT, AST, alkalické fosfatázy, celkový bilirubin, gamma GT a sérový albumin.
Během prvního roku léčby	Před každým zvýšením dávky přípravku Lojuxta nebo jednou měsíčně dle toho, co nastane dříve: hladina ALT, AST (minimálně).
Po prvním roce léčby	Nejméně jednou za 3 měsíce a před každým zvýšením dávky: hladina ALT, AST (minimálně).

Pokud se u pacienta vyskytne zvýšená hladina aminotransferáz během léčby přípravkem Lojuxta, pak se doporučuje upravit dávku přípravku Lojuxta a sledovat pacienta dle doporučení uvedených níže.

ALT nebo AST	Doporučení týkající se léčby a sledování v případě elevace jaterních testů*
≥3x a <5x horní mez normálního rozmezí (ULN)	Zvýšení potvrďte opakovaným měřením v rámci jednoho týdne. Jestliže se zvýšení potvrdí, snižte dávku a proveďte další jaterní testy, pokud již tyto nebyly provedeny (např. na alkalickou fosfatázu, celkový bilirubin a INR). Testy opakujte každý týden, a přerušte léčbu, jestliže budou přítomny známky abnormálních jaterních funkcí (zvýšení bilirubinu či INR), jestliže aminotransferázy stoupnou nad 5x ULN nebo jestliže hladiny aminotransferáz během přibližně 4 týdnů neklesnou pod 3x ULN. Pacienty s přetrvávajícím zvýšením hladin aminotransferáz >3x ULN odešlete k hepatologovi na další vyšetření. Pokud bude léčba přípravkem Lojuxta po poklesu hladin aminotransferáz pod <3x ULN znovu zahájena, zvažte snížení dávky a častější sledování jaterních testů.
≥5x ULN	Přerušte léčbu a proveďte další jaterní testy, pokud již tyto nebyly provedeny (např. na alkalickou fosfatázu, celkový bilirubin a INR). Jestliže během přibližně 4 týdnů hladiny aminotransferáz neklesnou pod 3x ULN, odešlete pacienta k hepatologovi na další vyšetření. Pokud bude léčba přípravkem Lojuxta po poklesu hladin aminotransferáz pod <3x ULN znovu zahájena, snižte dávku a častěji sledujte jaterní testy.

Jestliže je zvýšení aminotransferáz provázeno klinickými symptomy poškození jater (např. nevolností, zvracením, bolestí břicha, horečkou, žloutenkou, letargií, příznaky podobnými chřipce), vzestupem hladin bilirubinu na ≥2x ULN nebo aktivním onemocněním jater, přerušte léčbu přípravkem Lojuxta a odešlete pacienta k hepatologovi na další vyšetření. Opětovné nasazení léčby lze zvážit tehdy, pokud přínosy převyšují rizika související s potenciálním onemocněním jater.

*Doporučení založené na ULN přibližně 30–40 mezinárodních jednotek/l.

Sledování rizika progresivního onemocnění jater

Většina léčených pacientů vykazuje vzestup obsahu tuku v játrech, což je ve shodě s mechanismem působení lomitapidu. Dlouhodobé následky jaterní steatózy související s léčbou přípravkem Lojuxta nejsou známy. Při zahájení léčby a dále každý rok by se měl provádět pravidelný screening steatohepatitidy/fibrózy dle následujících pokynů:

1	Zobrazení elasticity tkáně, např. fibrosken, ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse), nebo elastografie s použitím magnetické rezonance (MR).
2	Gama-GT a sérový albumin pro detekci možného poškození jater.
3	Měření biomarkerů a/nebo bodovací metody. Minimálně jeden marker z každé z následujících kategorií: - vysoce senzitivní C-reaktivní protein (hs-CRP), rychlost sedimentace erytrocytů (ESR),CK-18 fragment, NashTest (zánět jater), - rozšířený panel pro detekci jaterní fibrózy (ELF), fibrometr, poměr AST/ALT, skóre fib-4, fibrotest (jaterní fibróza).

Provedení těchto testů a jejich interpretace by měly zahrnovat spolupráci ošetřujícího lékaře s hepatologem. U pacientů s výsledky naznačujícími přítomnost steatohepatitidy nebo fibrózy by měla být zvážena biopsie jater. Jestliže má pacient biopticky potvrzenou steatohepatitidu nebo fibrózu, měl by být znovu zhodnocen poměr přínosů a rizik a léčba by měla být ukončena, je-li to nutné.

Lékové interakce

Jelikož má přípravek Lojuxta mnoho závažných lékových interakcí, je nezbytné, aby si byl každý zdravotnický pracovník (lékař, zubní lékař, zdravotní sestra, lékárník) vědom, že pacient užívá přípravek Lojuxta. K usnadnění zjištění této skutečnosti dostane každý pacient Kartu pacienta, kterou by měl nosit stále u sebe a ukázat ji každému zdravotnickému pracovníkovi, který se podílí na jeho péči.

Níže uvedené skupiny léčiv mají potenciál pro lékové interakce s přípravkem Lojuxta. Podívejte se také na seznam v tabulce níže a do souhrnu údajů o přípravku.

1. Inhibitory cytochromu p450 CYP3A4

Lojuxta je metabolizována pomocí CYP3A4, a proto musí být při jejím předepisování tato interakce vzata do úvahy.

Středně silné nebo silné inhibitory CYP3A4

Použití silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 spolu s přípravkem Lojuxta je kontraindikováno. Je potřeba vyhnout se požití grapefruitového džusu.

Slabé inhibitory CYP3A4

Slabé inhibitory CYP3A4 budou patrně zvyšovat expozici přípravku Lojuxta. U pacientů užívajících **stabilní udržovací dávku přípravku Lojuxta** v kombinaci s **atorvastatinem** použijte jednu z těchto variant:

- Oddělte podání obou přípravků intervalem 12 hodin.

NEBO

- Snižte dávku přípravku Lojuxta o polovinu.

Pacienti užívající 5 mg by měli zůstat na této dávce. Následně lze provést opatrnou titraci podle hladiny LDL C a vyhodnocení bezpečnosti /snášenlivosti.

Po ukončení léčby atorvastatinem zvýšte dávku přípravku Lojuxta titrací podle hladiny LDL C a vyhodnocení bezpečnosti/snášenlivosti.

U pacientů užívajících **stabilní udržovací dávku jakéhokoliv dalšího slabého inhibitoru CYP3A4** oddělte podání obou přípravků (Lojuxta a slabého inhibitoru CYP3A4) intervalem 12 hodin.

Zvláštní pozornost je potřeba v případě, že je spolu s přípravkem Lojuxta podáván více než jeden CYP3A4 inhibitor.

2. Induktory cytochromu P450 CYP3A4

Při souběžném podávání induktorů CYP3A4 je předpoklad na snížení účinku přípravku Lojuxta. Při užívání přípravku Lojuxta se vyhněte podávání třezalky tečkované. Jestliže je induktor CYP3A4 určen k chronickému použití, doporučuje se zvýšit frekvenci hodnocení LDL-C během souběžného použití a zvážit zvýšení dávky přípravku Lojuxta, aby bylo zajištěno udržení požadované úrovně účinnosti. Při vysazení CYP3A4 induktoru je potřeba zvážit možnost zvýšené expozice, a tudíž nezbytnost snížit dávku přípravku Lojuxta.

3. Inhibitory HMG-CoA reduktázy (Statiny)

Lomitapid zvyšuje plazmatické koncentrace statinů. U pacientů, kteří dostávají přípravek Lojuxta jako přídatnou terapii vedle statinů, by měly být sledovány nežádoucí účinky spojené s použitím vysokých dávek statinů, jako je myopatie. Ve vzácných případech může mít myopatie formu rhabdomyolýzy s nebo bez akutního selhání ledvin v důsledku interakce se statiny a může mít fatální následky.

Všichni pacienti užívající přípravek Lojuxta vedle statinů by měli být informováni o možném riziku myopatie a měli by být informováni, aby okamžitě hlásili nevysvětlitelnou bolest, citlivost nebo slabost svalů. S přípravkem Lojuxta by se neměly používat dávky simvastatinu > 40 mg.

4. Kumarinová antikoagulancia

Lojuxta zvyšuje plazmatické koncentrace warfarinu. U pacientů užívajících kumariny (jako např. warfarin) je potřeba kontrolovat INR, zejména při jakékoliv změně dávky přípravku Lojuxta..

5. Substráty P-glykoproteinu

Lojuxta je inhibitorem P-glykoproteinu (P-gp). Souběžné podávání přípravku Lojuxta s P-pg substráty může zvýšit absorpci P-gp substrátů. Mělo by být zváženo snížení dávky P-gp substrátu.

6. Sekvestranty žlučových kyselin

Sekvestranty žlučových kyselin mohou interferovat s absorpcí perorálních léčivých přípravků. Podávání přípravku Lojuxta a sekvestrantů žlučových kyselin má být odděleno intervalem minimálně 4 hodin.

7. Perorální antikoncepční přípravky

Neočekává se, že by přípravek Lojuxta přímo ovlivňoval účinnost perorální antikoncepce na bázi estrogenů, ale jejich podání by mělo být odděleno od podání přípravku Lojuxta intervalem 12 hodin, protože jsou slabými CYP3A4 inhibitory. Průjem a/nebo zvracení mohou snížit absorpci hormonů. Po dobu sedmi dnů po ústupu symptomů by měla být použita další antikoncepční metoda.

Tabulka možných lékových interakcí

Seznam uvedený níže nemusí být úplný a předepisující lékař by měl ověřit možnost lékových interakcí v souhrnu údajů o přípravku Lojuxta, bod 4.5, a SmPC léků, které jsou podávány současně s přípravkem Lojuxta.

Slabé inhibitory CYP3A4	Alprazolam Amiodaron Amlodipin Atorvastatin Azitromycin Bikalutamid Cilostazol Cimetidin Clotrimazol Cyklosporin Fluoxetin Fluvoxamin Fosaprepitant	Ginko Hořké pomeranče Isoniazid Ivakaf Lacipidin Lapatinib Linagliptin Mátový olej Nilotinib Pazopanib Perorální antikoncepční přípravky obsahující estrogeny	Propiverin Ranitidin Ranolazin Roxithromycin Takrolimus Tikaglerol Tolvaptan Vodílka kanadská
Silné nebo středně silné inhibitory CYP3A4 jsou kontraindikovány	Antimykotické azoly jako např. itrakonazol, flukonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol	Ketolidová antibiotika jako např. telitromycin Makrolidová antibiotika jako např. erytromycin, nebo klaritromycin	Inhibitory HIV proteáz Blokátory vápníkových kanálů diltiazem a verapamil Antiarytmikum dronedaron

Tabulka možných lékových interakcí

› pokračování

Induktory CYP3A4	Aminoglumetimid	Karbamazepin	Pioglitazon
	Fenobarbital	Modafinil	Rifampicin
	Fenytoin	Nafcilin	Třezalka tečkovaná
	Glukokortikoidy	Non-nukleosidové Inhibitory reverzní transkriptázy	
P-pg substráty	Aliskiren	Kolchicin	Sirolimus
	Ambrisentan	Lapatinib	Sitagliptin
	Dabigatran etexilát	Maravirok	Talinolol
	Digoxin	Nilotinib	Tolvaptan
	Everolimus	Posakonazol	Topotekan
	Fexofenadin	Ranolazin	
	Imatinib	Saxagliptin	

Použití u žen ve fertilním věku

- V neklinických studiích byla pozorována teratogenita lomitapidu, proto je jeho použití kontraindikováno u žen, které jsou, nebo mohou být těhotné. Ženám, které otěhotní, je potřeba poradit a odkázat je na odborníka v oboru teratologie.
- Před zahájením léčby u žen ve fertilním věku:
 - Je potřeba potvrdit, že žena není těhotná.
 - Je potřeba poskytnout vhodné poradenství o účinných metodách antikoncepce a zahájit podávání účinné antikoncepce.
- Může dojít ke ztrátě účinnosti perorální antikoncepce z důvodu průjmu nebo zvracení, což vyžaduje použití další antikoncepční metody po dobu 7 dnů od ústupu symptomů.
- Ženy musí okamžitě oznámit lékaři, mají-li podezření, že by mohly být těhotné.

Celosvětový observační registr hodnotící lomitapid (LOWER)

Byl založen registr pacientů LOWER, aby bylo možno vyhodnotit dlouhodobé údaje o účinnosti a bezpečnosti přípravku Lojuxta. Každá pacientka zahrnutá do tohoto registru, která otěhotní, je také nadále sledována v registru LOWER. S ohledem na potřebu získat další data o dlouhodobém užívání přípravku Lojuxta u tohoto vzácného onemocnění, byla držiteli rozhodnutí o registraci vydaného evropskými regulačními orgány uložena povinnost vést LOWER registr. V ideálním případě bude LOWER registr obsahovat údaje o všech pacientech léčených přípravkem Lojuxta. Účast v registru je proto potřeba nabídnout všem pacientům vybraným pro léčbu. Pacienti by měli mít jistotu, že všechny údaje, které jsou shromažďovány, budou anonymizovány.

Prosím, kontaktujte clinicaltrials_info@chiesi.com pro získání dalších informací o registru a účasti v něm.

Doporučení pro patientský dotazník

Byla sestavena konkrétní doporučení, která musí být projednána s pacientem, aby bylo zajištěno, že jim pacient porozuměl. Dotazník s kontrolními otázkami je připraven tak, aby jeho jednotlivé body mohly být projednány s pacientem a záznam byl umístěn v kartě pacienta.

☒ **Prodiskutováno s pacientem**

☐ Přípravek Lojuxta je potřeba užívat nalačno, minimálně 2 hodiny po večerním jídle.

☐ Před zahájením léčby přípravkem Lojuxta musí pacienti začít dodržovat dietu obsahující méně než 20% energie z tuků a tato dieta musí být dodržována i v průběhu léčby.

☐ Při zahájení léčby a během léčby by pacienti měli denně užívat doplňky, které obsahují 400 mezinárodních jednotek vitamínu E a přibližně 200 mg kyseliny linolové, 110 mg EPA, 210 mg ALA a 80 mg DHA.

☐ Pacienti nesmějí pít alkohol.

☐ Vzhledem k nežádoucím účinkům přípravku Lojuxta na játra je důležité, aby pacienti absolvovali testy funkce jater tak, jak jim doporučil lékař.

☐ Pokud má žena podezření, že by mohla být těhotná, musí to okamžitě oznámit svému lékaři.

☐ Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepční metodu již před zahájením léčby přípravkem Lojuxta.

☐ V případě průjmu nebo zvracení může dojít ke ztrátě účinnosti perorálních kontraceptiv, což může vyžadovat použití doplňkové antikoncepční metody po dobu 7 dnů od ústupu symptomů.

☐ Karta pacienta slouží k informaci zdravotnických pracovníků (lékařů, zubní lékařů, zdravotních sester, lékárníků) o možnosti lékových interakcí předtím, než předepíše pacientovi jakýkoliv další lék. To zahrnuje i léky, které si pacient může volně koupit v lékárně. **Je nezbytné, aby každý pacient nosil tuto kartu stále u sebe po celou dobu léčby přípravkem Lojuxta.**

☐ Pacienti mají být nabádáni, aby souhlasili s účastí v LOWER registru pacientů užívajících přípravek Lojuxta, přičemž by měli být ujištěni, že všechny údaje, jsou shromažďovány anonymně.

Hlášení nežádoucích účinků:

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na <http://nezadouciucinky.sukl.cz>

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, Odbor farmakovigilance, Šrobárova 49/48, 100 00, Praha 10, e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz. Tato informace může být také hlášena společnosti ExCEED Orphan s.r.o, Praha, Česká republika, lokálnímu partnerovi Chiesi na číslo: +420 724 321 774, e-mail: pv.global@exceedorphan.com

Dříve, než přípravek předepíšete, seznamte se s úplným Souhrnem údajů o přípravku.

Lojuxta® (lomitapidum) tvrdé tobolky SmPC. Dostupné na odkazu: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itálie

Pro nahlášení nežádoucích účinků nebo k získání dalších výtisků této Příručky kontaktujte Chiesi Farmaceutici Medical Information na e-mailové adrese cds@chiesi.com.

Kontakt pro Českou republiku:

ExCEED Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12

158 00 Prague 5

Tel.: +420 724 321 774

pv.global@exceedorphan.com