



17 Februar 2021

Lojuxta (Lomitapid): Erinnerung, dass die Leberfunktion von mit Lojuxta behandelten Patienten überwacht, und die Anwendung von Lojuxta während der Schwangerschaft vermieden werden muss.

Sehr geehrte Damen und Herren,

Amryt Pharmaceuticals DAC möchte Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) an Folgendes erinnern:

Zusammenfassung

Angehörige der Gesundheitsberufe werden zur Risikominimierung bei der Anwendung von Lojuxta (Lomitapid) erneut über Folgendes informiert:

- **Lomitapid ist kontraindiziert bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Beeinträchtigung der Leber sowie bei Patienten mit ungeklärten fortbestehenden anomalen Leberfunktionswerten.**
- **Die Leberfunktion sollte vor und während der Behandlung mit Lomitapid überwacht werden (spezielle Empfehlungen siehe Tabellen unten).**
- **Eine Untersuchung zur Feststellung einer Steatohepatitis/Fibrose sollte vor Beginn der Behandlung mit Lomitapid und danach in jährlichen Intervallen durchgeführt werden (siehe Abschnitt unten)**
- **Lomitapid ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.**
- **Vor Beginn der Behandlung von Frauen im gebärfähigen Alter mit Lomitapid:**
 - **sollte bestätigt werden, dass keine Schwangerschaft besteht,**
 - **sollte eine Beratung über wirksame Methoden der Empfängnisverhütung erfolgen,**
 - **sollte eine wirksame Empfängnisverhütung eingeleitet und aufrecht erhalten werden.**

Hintergrund zur Erinnerung an Maßnahmen zur Risikominimierung

Lojuxta (Lomitapid) ist begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne Low-Density-Lipoprotein-Apherese (LDL-Apherese) bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) angezeigt.

Mit diesem Schreiben werden Angehörige der Heilberufe an die im Schulungsmaterial (Leitfaden für medizinische Fachkräfte) und in der Fachinformation zu Lojuxta beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung erinnert, da die Erfahrung aus der klinischen Praxis zeigt, dass eine Verbesserung der Einhaltung dieser Maßnahmen erforderlich ist.

Überwachung der Leberwerte

Lomitapid kann zu Erhöhungen der Leberenzyme Alaninaminotransferase [ALT] und Aspartataminotransferase [AST] sowie zu Steatosis hepatis führen. Veränderungen der Leberenzymwerte können jederzeit während der Behandlung auftreten, treten allerdings meistens während der Dosisescalation auf.

Daher sollten die Leberfunktionstests gemäß den unten aufgeführten Ablaufplänen durchgeführt werden:

Vor Beginn der Behandlung	Messung der Werte für ALT, AST, alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin, Gamma-Glutamyltransferase (Gamma-GT) und Serumalbumin.
Im Laufe des 1. Jahres	Vor jeder Dosissteigerung von Lomitapid oder monatlich, je nachdem, was zuerst eintritt: zumindest ALT und AST bestimmen.
Nach dem 1. Jahr	Mindestens alle 3 Monate und vor jeder Dosissteigerung: zumindest ALT und AST bestimmen.

Wenn bei Patienten unter der Behandlung mit Lomitapid erhöhte Aminotransferasewerte auftreten, sollte die Dosis von Lomitapid angepasst und die Patienten folgendermaßen überwacht werden:

≥ 3x und < 5x oberer Normwert (Upper Limit of Normal; ULN)	<p>Die Erhöhung sollte mit einer erneuten Messung innerhalb von einer Woche bestätigt werden.</p> <p>Bei Bestätigung sollte die Dosis gesenkt und zusätzliche Leberuntersuchungen durchgeführt werden, wenn diese nicht bereits stattgefunden haben (wie alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin und INR).</p> <p>Die Untersuchungen sollten wöchentlich wiederholt und die Behandlung unterbrochen werden, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none">• Zeichen einer anomalen Leberfunktion auftreten (Anstiege der Bilirubinwerte oder der INR),• die Aminotransferasespiegel auf über 5x ULN ansteigen oder• die Aminotransferasespiegel innerhalb von etwa 4 Wochen nicht auf unter 3x ULN fallen. <p>Patienten mit persistierenden Erhöhungen der Aminotransferasewerte von > 3x ULN sollten zur weiteren Untersuchung an einen Hepatologen überwiesen werden.</p>
----------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Lojuxta nach Rückbildung der Aminotransferasespiegel auf < 3x ULN sollte eine Dosisreduzierung in Erwägung gezogen und häufiger Leberuntersuchungen durchgeführt werden.
≥ 5x ULN	Die Behandlung sollte unterbrochen und zusätzliche Leberuntersuchungen sollten durchgeführt werden, wenn diese nicht bereits stattgefunden haben (wie alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin und INR). Wenn die Aminotransferasespiegel innerhalb von etwa 4 Wochen nicht auf unter 3x ULN fallen, sollte der Patient zur weiteren Untersuchung an einen Hepatologen überwiesen werden. Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Lomitapid nach Rückbildung der Aminotransferasespiegel auf < 3x ULN sollte die Dosis gesenkt und häufiger Leberuntersuchungen durchgeführt werden.

Überwachung auf Anzeichen von Steatohepatitis/Fibrose oder fortschreitender Lebererkrankung

Ein reguläres Screening zur Feststellung einer Steatohepatitis/Fibrose sollte unter Verwendung von Bildgebungsverfahren und Biomarkermessungen vor Behandlungsbeginn sowie einmal jährlich unter Hinzuziehen eines Hepatologen durchgeführt werden:

- Bildgebungsverfahren zur Darstellung der Gewebeelastizität, z. B. Fibroscan, Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) oder Magnetresonanz-Elastografie (MR-Elastografie)
- Messung von Biomarkern und/oder Verwendung von Bewertungsmethoden (Scores). Dies sollte mindestens einen Marker aus jeder der folgenden Kategorien umfassen:
 - ✓ Gamma-GT, Serumalbumin (Leberschädigung);
 - ✓ hochsensitives C-reaktives Protein (hs-CRP), Blutkörperchensenkungsrate (BKS), CK-18 Fragment, Nash Test (Leberentzündung);
 - ✓ Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Panel, Fibrometer, AST/ALT-Quotient, Fib-4-Score, Fibrotest (Leberfibrose).

Schwangere Frauen und Anwendung von Lomitapid bei Frauen im gebärfähigen Alter

Lomitapid ist bei schwangeren Frauen kontraindiziert.

Alle Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Beginn der Behandlung einen negativen Schwangerschaftstest haben und eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Es kann aufgrund von Durchfall oder Erbrechen für bis zu 7 Tage nach dem Abklingen dieser Symptome zu einem Verlust der Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva kommen; in dieser Zeit sollten zusätzliche Maßnahmen zur Empfängnisverhütung angewendet werden.

Frauen müssen ihren Arzt sofort informieren, wenn sie vermuten, dass sie schwanger sein könnten.

Schulungsmaterialien

Als Beitrag zur Minimierung dieser Risiken und als Information für Ihre Patienten gibt es Schulungsmaterialien für Sie als verschreibende/n Arzt/Ärztin (einschließlich einer Checkliste zu den wichtigsten Punkten, über die Sie Ihre Patienten informieren sollten) und für die Patienten (ein Patientenleitfaden und einen Patientenausweis). Diese Schulungsmaterialien sind online unter https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/node_Wirkstoff.html und bei Amryt erhältlich (siehe Kontaktdaten unten).

Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Zulassungsinhaber per E-Mail (medinfo@amrytpharma.com) oder unter der Telefonnummer: 00 800 4447 4447 (kostenlos) oder +44 1604 54 99 52 (gebührenpflichtig) zu melden.

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,
53175 Bonn
Fax an 0228/207 5207

schriftlich oder elektronisch über das Internet (www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken),

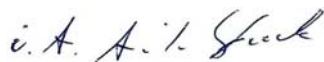
oder gem. Berufsrecht an die jeweilige Arzneimittelkommission gemeldet werden.

▼ Lojuxta unterliegt einer zusätzlichen Überwachung um eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit zu ermöglichen. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Kontakt

Wenn Sie Fragen haben, setzen Sie sich bitte mit uns per E-Mail (medinfo@amrytpharma.com) oder unter der Telefonnummer: 00 800 4447 4447 (kostenlos) oder +44 1604 54 99 52 (gebührenpflichtig) in Verbindung.

Mit freundlichen Grüßen



Anika Staack

Stufenplanbeauftragte Amryt Pharmaceuticals DAC