

Risico minimalisatie materiaal betreffende

lomitapide▼

voor zorgverleners

Over dit risico minimalisatie materiaal

Dit risico minimalisatie materiaal maakt deel uit van het Risk Management Plan (RMP-risicobeheerplan) en is bedoeld om zorgverleners te informeren over de ernstige risico's die aan het gebruik van lomitapide verbonden zijn. De risico minimalisatie materialen voor lomitapide zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

Artsen die lomitapide voorschrijven dienen dit voorlichtingsmateriaal én de Samenvatting van de Productkenmerken door te nemen.

Inhoudsopgave

| | |
|--|---|
| Indicatie voor het gebruik van lomitapide _____ | 3 |
| Gebruik van lomitapide _____ | 3 |
| Gastro-intestinale bijwerkingen _____ | 3 |
| Effecten op de lever _____ | 4 |
| Interacties _____ | 5 |
| Gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden _____ | 6 |
| Lomitapide observational worldwide evaluation registry (LOWER) _____ | 6 |
| Checklist patiëntenadvies _____ | 7 |

Indicatie voor het gebruik van lomitapide

Lomitapide is een “microsomal triglyceride transfer protein (MTP) inhibitor” die geïndiceerd is als:

- Aanvulling bij een vetarm dieet en andere lipidenverlagende geneesmiddelen met of zonder low-densitylipoproteïne-afereze (LDL-afereze) bij volwassen patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH).

Indien mogelijk, moet genetisch worden bevestigd dat er sprake is van HoFH. Andere vormen van primaire hyperlipoproteïnemie en secundaire oorzaken van hypercholesterolemie (bijv. nefrotisch syndroom, hypothyreoïdie) moeten worden uitgesloten. Voordat u lomitapide voorschrijft, dient u op de hoogte te zijn van een aantal zaken. Hieronder vindt u een overzicht van de belangrijkste daarvan.

Gebruik van Lomitapide

- De behandeling met lomitapide dient te worden geïnitieerd en gecontroleerd door een arts die ervaren is in het behandelen van lipidestoornissen.
- Uit dieronderzoek is gebleken dat lomitapide teratogeen is. Vrouwen in de vruchtbare fase mogen niet zwanger zijn, en dienen een effectief anticonceptiemiddel te gebruiken voor en tijdens de behandeling.

Gastro-intestinale bijwerkingen

- Gastro-intestinale bijwerkingen van lomitapide zijn onder andere: diarree, misselijkheid, winderigheid, buikpijn of buikklachten, een opgezette buik, braken, dyspepsie, oprispingen en verminderde eetlust.
- De incidentie en de ernst van deze bijwerkingen nemen af wanneer een vetarm dieet wordt gevolgd. Patiënten moeten een dieet volgen waarbij minder dan 20% van de energie uit vet afkomstig is voor en tijdens de behandeling met lomitapide. Er dient dieetadvies te worden verstrekt.
- Patiënten dienen dagelijks voedingssupplementen in te nemen die 400 IE vitamine E en ongeveer 200 mg linolzuur, 110 mg EPA (eicosapentaeenzuur), 210 mg ALA (alfa-linoleenzuur) en 80 mg DHA (docosahexaeenzuur) bevatten. De naleving en het belang van dit suppletieregime dienen tijdens regelmatige afspraken gecontroleerd en benadrukt te worden.
- Lomitapide is gecontraïndiceerd bij patiënten met een bekende significante of chronische darmaandoening zoals inflammatoire darmziekte of malabsorptie.
- Lomitapide moet ten minste twee uur na de avondmaaltijd op een lege maag worden ingenomen, omdat het vetgehalte van een pas genuttigde maaltijd een negatief effect kan hebben op de gastro-intestinale verdraagbaarheid.
- De dosis moet geleidelijk worden verhoogd om de incidentie en ernst van gastro-intestinale bijwerkingen en verhoging van aminotransferasen tot een minimum te beperken.

Effecten op de lever

- Lomitapide kan een verhoging van alanine-aminotransferase [ALAT] en aspartaataminotransferase [ASAT] en hepatische steatose veroorzaken. Het is niet bekend in hoeverre met lomitapide geassocieerde hepatische steatose de verhoging van aminotransferasen bevordert.
- Voorzichtigheid is geboden wanneer lomitapide wordt gebruikt in combinatie met andere hepatotoxische geneesmiddelen. In dat geval dienen leveronderzoeken frequenter te worden uitgevoerd.

- Lomitapide is gecontraïndiceerd bij patiënten met matige of ernstige leverfunctiestoornis en patiënten met onverklaarbare aanhoudende abnormale leverfunctietestwaarden. Bij patiënten met lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A) mag de dosis niet hoger zijn dan 40 mg per dag.
- Alcohol kan leiden tot een verhoging van het levervetgehalte en kan leverletsel induceren of verergeren. Het gebruik van alcohol tijdens de behandeling met lomitapide wordt niet aanbevolen.

Controle van de leverfunctie:

De leverfunctie van gebruikers van lomitapide moet regelmatig gecontroleerd worden voorafgaand aan en tijdens de behandeling.

| | |
|---------------------------------------|--|
| Voorafgaand aan de eerste behandeling | ALAT, ASAT, alkalische fosfatase, totaal bilirubine, gammaglutamyltransferase (Gamma-GT) en serumalbumine. |
| Tijdens het eerste jaar | voorafgaand aan iedere dosisverhoging of, als dit eerder is, maandelijks: (ten minste) ALAT en ASAT |
| Na het eerste jaar | ten minste eens in de 3 maanden en voor iedere dosisverhoging: (ten minste) ALAT en ASAT |

Wanneer patiënten tijdens de behandeling met lomitapide verhoogde aminotransferase ontwikkelen, wordt aanbevolen om de dosering van lomitapide aan te passen en om de controles voort te zetten zoals beschreven in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC).

Controle op aanwijzingen voor progressieve leverziekte:

Overeenkomstig het werkingsmechanisme van lomitapide trad bij de meeste patiënten in de klinische studie een verhoging van het levervetgehalte op. De gevolgen van deze hepatische steatose op lange termijn zijn niet bekend. Er dient bij aanvang van de behandeling en daarna jaarlijks te worden gecontroleerd op steatohepatitis/fibrose door middel van de volgende scan- en biomarkerbeoordelingen:

1. Scans om weefselelasticiteit vast te stellen, bijv. een fibroscan, acoustic radiation force impulse (ARFI) of magnetische resonantie-elastografie (MRE);
2. Gamma-GT en serumalbumine om mogelijk leverletsel vast te stellen;
3. Ten minste één marker van elk van de volgende categorieën:
 - 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).

Bij patiënten met onderzoeksresultaten die wijzen op steatohepatitis of fibrose, dient een leverbiopsie te worden overwogen.

Als door middel van een biopsie is aangetoond dat een patiënt steatohepatitis of fibrose heeft, moet de baten- risicoverhouding van behandeling met lomitapide opnieuw worden beoordeeld.

Interacties

Lomitapide kan een groot aantal significante interacties teweegbrengen. Het is daarom belangrijk dat zorgverleners (zoals artsen, tandartsen, verpleegkundigen, apothekers) weten dat de patiënt Lomitapide gebruikt en op de hoogte zijn van mogelijke geneesmiddel-interacties. Daarom ontvangen patiënten een waarschuwingskaart en worden ze aangemoedigd om deze kaart altijd bij zich te dragen en om de kaart te tonen aan alle zorgverleners die betrokken zijn bij hun behandeling.

Hieronder zijn de geneesmiddelgroepen vermeld waarmee een interactie kan optreden. Raadpleeg ook de gedetailleerde informatie in de Samenvatting van de Productkenmerken.

1. Cytochroom P450 (CYP) 3A4-remmers

Lomitapide wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Gelijktijdig gebruik van matige of sterke CYP3A4-remmers (waaronder grapefruitsap) met lomitapide is gecontra-indiceerd. Zwakke CYP3A4-remmers zijn toegestaan, maar kunnen de blootstelling van lomitapide aanzienlijk verhogen, en dosisaanpassing is vereist. Wanneer lomitapide samen met een zwakke CYP3A4-remmer wordt toegediend, moeten lomitapide en de zwakke CYP3A4-remmer met een tijdsinterval van 12 uur worden ingenomen. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken voor de volledige details van de vereiste dosering.

2. Cytochroom P450 (CYP) 3A4-inductoren

Gelijktijdige toediening van een CYP3A4-inductor zal het effect van lomitapide naar verwachting verminderen.

3. HGM-CoA-reductaseremmers (“statines”)

Lomitapide verhoogt de plasmaconcentraties van statines. Patiënten die lomitapide als aanvulling op een statine toegediend krijgen, moeten worden gecontroleerd op bijwerkingen die worden geassocieerd met het gebruik van hoge doses statines. Doses simvastatine >40 mg mogen niet worden toegediend in combinatie met lomitapide. Wanneer lomitapide samen met atorvastatine wordt toegediend, moet er óf een tijdsinterval zijn van 12 uur tussen de inname van beide geneesmiddelen óf de dosis lomitapide moet worden gehalveerd. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken voor de volledige details.

4. Coumarine-anticoagulantia

Lomitapide verhoogt de plasmaconcentraties van coumarine-anticoagulantia zoals fenprocoumon en acenocoumarol. Bij patiënten die coumarine-anticoagulantia gebruiken, moet de INR regelmatig worden gecontroleerd.

5. P-Glycoproteïnesubstraten

Lomitapide remt P-glycoproteïne (P-gp). Bij gelijktijdige toediening van lomitapide met P-gp-substraten moet dosisverlaging van het P-gp-substraat worden overwogen.

6. Galzuurbindende harsen

Galzuurbindende harsen kunnen de opname van oraal ingenomen geneesmiddelen verstoren. Tussen het toedienen van lomitapide en galzuurbindende harsen dient ten minste 4 uur te liggen.

7. Orale anticonceptiva

Lomitapide zal naar verwachting niet rechtstreeks van invloed zijn op de werkzaamheid van orale anticonceptiemiddelen op basis van oestrogeen, maar aangezien het zwakke CYP 3A4-remmers zijn moeten zij en Lojuxta met een tijdsinterval van 12 uur worden ingenomen. De hormoonabsorptie kan echter afnemen als gevolg van diarree en/of braken. Gedurende zeven dagen na het verdwijnen van de symptomen dienen aanvullende anticonceptiemaatregelen te worden genomen.

Gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden

- Lomitapide is teratogeen gebleken in dierstudies en is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn of kunnen worden. Vrouwen die zwanger worden tijdens het gebruik van lomitapide, moeten worden geadviseerd en doorverwezen naar een deskundige op het gebied van teratologie.
- Voordat de behandeling wordt gestart bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd
 - dient te worden bevestigd dat zij niet zwanger zijn;
 - dient advies te worden verstrekt over effectieve anticonceptiemethoden en dient het gebruik van een passend anticonceptiemiddel te worden gestart.
- Vrouwen dienen hun arts onmiddellijk op de hoogte te stellen wanneer ze vermoeden dat ze zwanger zijn.

Lomitapide observational worldwide evaluation registry (LOWER)

Patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht van het LOWER-register voor lomitapide. Hierin worden systematisch gegevens verzameld over de veiligheid en de werkzaamheid van lomitapide. Het register is ingesteld op verzoek van de Europese Comité voor geneesmiddelen voor humaan gebruik (CHMP) en is een verplichting behorend bij de handelsvergunning. Patiënten worden aangemoedigd om deel te nemen aan het register. Ze dienen te worden geïnformeerd dat deelname vrijwillig is en dat de gegevens anoniem worden verzameld.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Zorgverleners wordt verzocht alle vermoede bijwerkingen te melden. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl). Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de afdeling "Pharmaceutical Affairs" van Chiesi Pharmaceuticals B.V. via e-mailadres pv.benelux@chiesi.com

Aanvullende informatie betreffende lomitapide is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl

Aanvullende informatie kan ook worden verkregen via de afdeling "Medische Service" van Chiesi Pharmaceuticals B.V. via e-mailadres medischeservice@chiesi.com

Checklist patiëntenadvies

Onderstaande informatie dient met patiënten te worden besproken voor de start van de behandeling met lomitapide. Deze checklist wordt aangeboden om deze punten met de patiënten te bespreken en om dit vast te leggen in het patiëntendossier.



Besproken met de patiënt



Lomitapide moet ten minste twee uur na de avondmaaltijd op een lege maag worden ingenomen.



Patiënten moeten een dieet volgen waarbij minder dan 20% van de energie uit vet afkomstig is voordat wordt begonnen met de behandeling met lomitapide, en dienen dit dieet gedurende de behandeling voort te zetten.



Patiënten dienen tijdens de behandeling met lomitapide dagelijks voedingssupplementen in te nemen die 400 IE vitamine E en ongeveer 200 mg linolzuur, 110 mg EPA (eicosapentaeenzuur), 210 mg ALA (alfa-linoleenzuur) en 80 mg DHA (docosahexaeenzuur) bevatten.



Patiënten dienen geen alcohol te gebruiken tijdens gebruik van lomitapide.



Wanneer lomitapide samen met atorvastatine wordt toegediend, moet er óf een tijdsinterval zijn van 12 uur tussen de inname van beide geneesmiddelen óf de dosis lomitapide moet worden gehalveerd.



Wanneer lomitapide samen met een zwakke CYP3A4-remmer wordt toegediend, moeten lomitapide en de zwakke CYP3A4-remmer met een tijdsinterval van 12 uur worden ingenomen.



Vanwege de mogelijke bijwerkingen op de lever worden er regelmatig leverfunctietesten uitgevoerd.



Lomitapide is teratogeen. Vrouwen dienen hun arts onmiddellijk op de hoogte te stellen wanneer ze vermoeden dat ze zwanger zijn. Tijdens het gebruik van lomitapide moet een effectieve anticonceptiemethode gebruikt worden door vrouwen in de vruchtbare leeftijd.



Diarree en braken kunnen de werkzaamheid van orale anticonceptiva verminderen, waardoor gedurende zeven dagen na het verdwijnen van de symptomen aanvullende anticonceptie-maatregelen dienen te worden genomen.



De Waarschuwingskaart voor patiënten is bedoeld om zorgverleners voorafgaand aan het voorschrijven of verstrekken van aanvullende geneesmiddelen te informeren over mogelijke interacties. Hieronder vallen ook geneesmiddelen die patiënten zonder recept kunnen kopen. Het is van wezenlijk belang dat patiënten deze kaart altijd bij zich dragen terwijl ze onder behandeling zijn met lomitapide.



Patiënten dienen te worden geïnformeerd over het lomitapide LOWER-register. Ze dienen ook te worden geïnformeerd dat deelname vrijwillig is en dat de gegevens anoniem worden verzameld.



Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Evert van de Beekstraat 1-120
1118CL Schiphol
Nederland

Extra kopieën van deze brochure kunnen worden besteld via de afdeling "Medische Service" van Chiesi Pharmaceuticals B.V. via e-mailadres medischeservice@chiesi.com

Raadpleeg de bijsluiter of de verpakking voor contactgegevens van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.