

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA
ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

Lojuxta (lomitapide) - Richiamo al monitoraggio della funzionalità epatica nei pazienti in terapia con Lojuxta e ad evitare l'uso in gravidanza

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

Amryt Pharmaceuticals DAC, di concerto con l'Agenzia Europea dei Medicinali e l'Agenzia Italiana del Farmaco desidera segnalarLe quanto segue:

Sintesi

Si richiama l'attenzione degli operatori sanitari sui seguenti aspetti al fine di minimizzare i rischi di Lojuxta (lomitapide):

- **Lomitapide è controindicato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa e nei pazienti con test di funzionalità epatica anormali persistenti non spiegati.**
- **La funzionalità epatica deve essere monitorata prima e durante il trattamento con lomitapide (vedere tabella sottostante per le raccomandazioni specifiche).**
- **È necessario eseguire uno screening per steatoepatite/fibrosi prima di iniziare il trattamento con lomitapide e successivamente su base annuale (vedere paragrafo più avanti).**
- **Lomitapide è controindicato durante la gravidanza.**
- **Prima di iniziare il trattamento con lomitapide in donne in età fertile:**
 - **deve essere confermata l'assenza di gravidanza**
 - **devono essere forniti consigli su metodi contraccettivi efficaci**
 - **iniziare e mantenere una contraccezione efficace.**

Informazioni di base per il richiamo alle misure di minimizzazione del rischio

Lojuxta (lomitapide) è indicato come adiuvante di una dieta a basso tenore di grassi e di altri medicinali ipolipemizzanti con o senza aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) in pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH).

Questa lettera ha lo scopo di richiamare l'attenzione degli operatori sanitari alle misure di minimizzazione del rischio descritte nella Guida per il medico prescrittore e nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Lojuxta, poiché le esperienze tratte dalla pratica clinica indicano la necessità di migliorare l'adesione a queste misure.

Monitoraggio epatico

Lomitapide può causare aumenti degli enzimi epatici, alanina aminotransferasi [ALT] e aspartato aminotransferasi [AST], e steatosi epatica. Le variazioni degli enzimi epatici possono verificarsi in qualsiasi momento nel corso della terapia, ma con maggiore frequenza durante la fase di aumento della dose.

Pertanto, devono essere eseguiti test di funzionalità epatica secondo lo schema riportato di seguito:

Prima di iniziare il trattamento	Misurazione di ALT, AST, fosfatasi alcalina, bilirubina totale, gamma-glutamyl transferasi e albumina sierica.
Durante il primo anno	Prima di ciascun aumento della dose di lomitapide o una volta al mese (a seconda di quale evento si verifichi prima): misurazione di ALT, AST (come minimo).
Dopo il primo anno	Almeno ogni 3 mesi e prima di qualsiasi aumento della dose: misurazione di ALT, AST (come minimo).

Se i pazienti sviluppano un aumento delle aminotransferasi durante la terapia con lomitapide, la dose di lomitapide dovrà essere aggiustata e i pazienti dovranno essere monitorati come segue:

$\geq 3x$ e $< 5x$ il limite superiore normale (ULN)	Confermare l'aumento ripetendo la misurazione entro una settimana. Se confermato, ridurre la dose ed eseguire test aggiuntivi relativi al fegato se non sono già stati condotti (come fosfatasi alcalina, bilirubina totale e INR). Ripetere i test una volta alla settimana e interrompere la somministrazione se vi sono segni di • funzionalità epatica anormale (aumento della bilirubina o dell'INR), • se i livelli di aminotransferasi aumentano al di sopra di $5x$ ULN, • o se i livelli di aminotransferasi non scendono al di sotto di $3x$ ULN entro approssimativamente 4 settimane. Inviare a un epatologo per ulteriori esami diagnostici i pazienti con aumenti persistenti delle aminotransferasi $> 3x$ ULN. Se viene ripresa l'assunzione di lomitapide dopo che i livelli di aminotransferasi sono scesi al di sotto di $3x$ ULN, considerare di ridurre la dose e di monitorare più frequentemente i test relativi al fegato.
$\geq 5x$ ULN	Interrompere la somministrazione ed eseguire test aggiuntivi relativi al fegato se non sono già stati condotti (come fosfatasi alcalina, bilirubina totale e INR). Se i livelli di aminotransferasi non scendono al di sotto di $3x$ ULN entro approssimativamente 4 settimane, inviare il paziente a un epatologo per ulteriori esami diagnostici. Se viene ripresa l'assunzione di lomitapide dopo che i livelli di aminotransferasi sono scesi al di sotto di $3x$ ULN, ridurre la dose e monitorare più frequentemente i test relativi al fegato.

Monitoraggio per la presenza di steatoepatite/fibrosi o malattia epatica progressiva.

Eeguire uno screening regolare per steatoepatite/fibrosi al basale e su base annuale mediante le valutazioni con diagnostica per immagini e biomarcatori, d'intesa con un epatologo:

- Diagnostica per immagini dell'elasticità tissutale, ad es. Fibroscan, ARFI (acoustic radiation force impulse) o elastografia a risonanza magnetica (RM)
- Misurazione di biomarcatori e/o metodi di valutazione, che devono includere almeno un marcatore per ciascuna delle seguenti categorie:
 - ✓ gamma-GT, albumina sierica (danno epatico);
 - ✓ proteina C reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP), velocità di eritrosedimentazione (VES), frammento di CK-18, NashTest (infiammazione epatica);
 - ✓ test ELF (Enhanced Liver Fibrosis), Fibrometer, rapporto AST/ALT, punteggio Fib-4, FibroTest (fibrosi epatica).

Donne in gravidanza e uso di lomitapide nelle donne in età fertile

Lomitapide è controindicato nelle donne in gravidanza.

Tutte le donne in età fertile devono risultare negative a un test di gravidanza eseguito prima di iniziare il trattamento e devono adottare un metodo contraccettivo efficace. Potrebbe verificarsi una perdita di efficacia dei contraccettivi orali a causa di diarrea o vomito, con necessità di contraccezione aggiuntiva fino a 7 giorni dopo la risoluzione dei sintomi.

Le pazienti dovranno avvertire immediatamente il medico se sospettano una possibile gravidanza.

Materiale educativo

Per aiutarLa a minimizzare questi rischi e ad informare i pazienti, è stato preparato il materiale educativo per i medici prescrittori (che include una lista di controllo con i punti chiave da comunicare al paziente) e quello per i pazienti (una guida per il paziente e una scheda di allerta al paziente). Questo materiale educativo è reso disponibile da Amryt Pharma Italy.

Invito alla segnalazione

Gli operatori sanitari devono segnalare qualsiasi reazione avversa associata all'uso di lomitapide in conformità con il sistema nazionale di segnalazione spontanea all'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.aifa.gov.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

▼ Lojuxta è sottoposto a monitoraggio addizionale per permettere la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta.
