

Lojuxta® (lomitapide) gélules

Brochure d'information
destinée aux
professionnels de santé

Diffusée sous l'autorité de l'ANSM

- ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'informations, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

A propos de cette brochure

Elle a été développée dans le cadre du plan de gestion des risques de Lojuxta pour vous informer des effets indésirables graves associés à ce médicament. Cette brochure comprend à la fois une information sur les risques et sur la façon de les réduire grâce aux mesures suivantes :

- une identification appropriée des patients
- des recommandations sur le régime alimentaire et les effets indésirables gastro-intestinaux
- une surveillance des événements hépatiques associés à des taux élevés de transaminases et une surveillance des signes de maladie hépatique évolutive
- une information sur les interactions médicamenteuses
- une utilisation appropriée chez les femmes en âge de procréer

Les médecins prescrivant Lojuxta doivent prendre connaissance de cette brochure en parallèle du Résumé des Caractéristiques du Produit, disponible sur la base de données publique des médicaments :

<http://base-donnees-publique.medicament.gouv.fr>

Indications thérapeutiques de Lojuxta	3
Identification appropriée des patients	3
Effets gastro-intestinaux (GI)	4
Effets indésirables hépatiques	5
Interactions médicamenteuses.....	9
Tableau des interactions médicamenteuses potentielles.....	10/11
Utilisation chez les femmes en âge de procréer	11
Registre observationnel mondial d'évaluation du lomitapide (LOWER) ...	11

Indications thérapeutiques de Lojuxta

Lojuxta (lomitapide), est un inhibiteur sélectif de la protéine microsomale de transfert des triglycérides (PMT), qui est indiqué :

en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et d'autres médicaments hypolipémiants, avec ou sans aphérese des lipoprotéines de basse densité (LDL), chez des patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo).

L'HFHo doit être confirmée par un test génétique dans toute la mesure du possible. D'autres formes d'hyperlipoprotéïnémies primaires et les causes secondaires d'hypercholestérolémie (syndrome néphrotique, hypothyroïdie, par exemple) doivent être exclues.

Le traitement par Lojuxta doit être instauré et surveillé par un médecin qualifié dans la prise en charge des patients atteints de dyslipidémie.

Identification appropriée des patients

- Lojuxta est indiqué uniquement chez les patients adultes présentant une HFHo.
- La sécurité et l'efficacité de Lojuxta n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans et l'utilisation de ce médicament chez les enfants n'est donc pas recommandée. Aucune donnée n'est disponible.
- Lojuxta s'est avéré tératogène dans des études animales; les femmes en âge de procréer ne doivent pas être enceintes alors qu'elles sont sous Lojuxta et elles doivent utiliser une méthode de contraception efficace avant l'instauration du traitement.

Effets gastro-intestinaux (GI)

- Lojuxta est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une maladie intestinale importante ou chronique connue, comme les maladies intestinales inflammatoires ou de malabsorption.
- Les effets indésirables les plus fréquents avec Lojuxta sont les effets gastro-intestinaux. Ils comprennent notamment: diarrhées, nausées, flatulence, douleurs ou gêne abdominales, distension abdominale, vomissements, dyspepsie, éructation et diminution de l'appétit.
- Dans l'étude clinique, ils sont survenus plus fréquemment pendant la phase d'augmentation de dose par paliers et diminuaient une fois que la dose maximale de lomitapide tolérée était déterminée chez les patients.

Comment réduire les effets gastro-intestinaux ?

- La survenue et la gravité des effets indésirables gastro-intestinaux associés à Lojuxta diminuent avec un régime alimentaire pauvre en graisses. Les patients doivent suivre un régime apportant moins de 20 % des calories sous forme de graisses avant de commencer le traitement par Lojuxta et poursuivre ce régime pendant le traitement. Il est important que les patients puissent bénéficier de conseils diététiques.
- La dose de Lojuxta doit être augmentée progressivement, afin de minimiser l'incidence et la gravité des effets indésirables gastro-intestinaux ainsi que les augmentations des transaminases.
- Lojuxta doit être pris à jeun, au moins deux heures après le repas du soir, car la teneur en graisses d'un repas récent peut avoir un effet défavorable sur sa tolérance gastro-intestinale.

Autres conseils à donner à vos patients en lien avec les effets gastro-intestinaux :

Une diminution des taux d'acides gras essentiels et de vitamine E dans les études cliniques a été observée. Les patients doivent prendre quotidiennement des compléments alimentaires avec un apport de 400 UI de vitamine E, et d'environ : 200 mg d'acide linoléique, 110 mg d'AEP (acide eicosapentaénoïque), 210 mg d'AAL (acide alpha-linolénique) et 80 mg d'ADH (acide docosahexaénoïque), dès le début et pendant le traitement. Les prises effectives de ces compléments alimentaires doivent être vérifiées lors des rendez-vous de consultation et il convient d'insister sur l'importance de cette mesure diététique.

Des cas de déshydratation et d'hospitalisation ont été rapportés chez des patients traités par Lojuxta. Les patients doivent être avertis du risque potentiel de déshydratation liée aux réactions indésirables gastro-intestinales et doivent prendre des précautions pour éviter une déplétion hydrique.

Effets indésirables hépatiques

- Lojuxta peut provoquer une augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) et une stéatose hépatique. On ne sait pas dans quelle mesure la stéatose hépatique associée au lomitapide peut favoriser l'augmentation du taux d'aminotransférases. Bien que des cas de dysfonctionnement du foie (taux élevés des aminotransférases associés à une augmentation de la bilirubine ou de l'INR (rapport international normalisé) ou d'insuffisance hépatique n'aient pas été rapportés, le lomitapide pourrait induire une stéato-hépatite, pouvant évoluer en cirrhose sur plusieurs années. Les études cliniques étayant la sécurité et l'efficacité du lomitapide dans l'HFHo n'auraient probablement pas permis de détecter cet effet indésirable, en raison de leur taille et de leur durée.
- Lojuxta est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une insuffisance/maladie hépatique modérée ou sévère préexistante, y compris les patients dont les tests de la fonction hépatique sont anormaux de façon prolongée et inexplicée. Les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ne doivent pas dépasser 40 mg par jour.
- La prudence est de rigueur si on administre Lojuxta en association avec d'autres médicaments hépatotoxiques tels que l'isotrétinoïne, l'amiodarone, le paracétamol (acétaminophène) (supérieur à 4 g/jour pendant ≥ 3 jours/semaine), le méthotrexate, les tétracyclines et le tamoxifène, et une surveillance plus fréquente de la fonction hépatique est conseillée.
- L'alcool peut augmenter les taux de graisses dans le foie et induire ou exacerber une atteinte hépatique. Aussi, il n'est pas recommandé de consommer de l'alcool pendant le traitement par Lojuxta.
- Les modifications des enzymes hépatiques peuvent se produire à n'importe quel moment pendant le traitement mais se sont produites le plus souvent lors de l'augmentation progressive de la dose.

Recommandations de surveillance des tests de la fonction hépatique avant et pendant le traitement avec Lojuxta, et examen de routine pour identifier la présence de stéatose et de fibrose hépatique au début du traitement et annuellement par la suite.

Avant le début du traitement et pendant le traitement, un suivi régulier de la fonction hépatique est nécessaire.

Si les résultats des tests hépatiques avant traitement sont anormaux, l'instauration du traitement par ce médicament ne doit être envisagée qu'après une investigation appropriée réalisée par un hépatologue et seulement lorsque les anomalies avant traitement sont expliquées ou résolues.

Avant l'instauration du traitement	Dosage du taux des ALAT, ASAT, des phosphatases alcalines, de la bilirubine totale, de la gamma-glutamyl transférase (gamma GT) et de l'albumine sérique.
Durant la première année	Avant chaque augmentation de la dose de Lojuxta ou une fois par mois, selon l'échéance qui se présente en premier : dosage des enzymes ALAT et ASAT (au minimum).
Après la première année	Au moins tous les 3 mois et avant chaque augmentation de dose : dosage du taux des enzymes ASAT et ALAT (au minimum).

Si les transaminases augmentent chez les patients durant le traitement avec Lojuxta, il est conseillé d'ajuster la dose de Lojuxta et poursuivre le suivi tel que décrit ci-dessous. Ces recommandations sont également présentées sous forme d'arbres décisionnels sur la page qui suit :

ALAT ou ASAT

Recommandations pour le traitement et la surveillance des patients en cas d'anomalie des tests de la fonction hépatique*

**\geq à 3 fois et
< à 5 fois la limite
supérieure à la
normale (LSN)**

Confirmer l'augmentation par un nouveau dosage dans un délai d'une semaine.
En cas de confirmation, réduire la dose et faire réaliser des tests complémentaires de la fonction hépatique (tels que phosphatases alcalines, bilirubine totale et INR).
Renouveler les analyses toutes les semaines et interrompre la prise du médicament s'il y a des signes de fonctionnement anormal du foie (augmentation de la bilirubine totale ou de l'INR), si les taux d'aminotransférases dépassent 5 fois la LSN ou s'ils ne redescendent pas en dessous de 3 fois la LSN dans un délai d'environ 4 semaines.
En cas de persistance des anomalies, ne pas hésiter à adresser les patients présentant des taux élevés d'aminotransférases, supérieurs à 3 fois la LSN de façon prolongée, à un hépato-gastro-entérologue pour des examens complémentaires.
En cas de reprise du traitement par Lojuxta après un retour des taux d'aminotransférases en dessous de 3 fois la LSN, il faut envisager de réduire la dose et surveiller les tests de la fonction hépatique plus souvent.

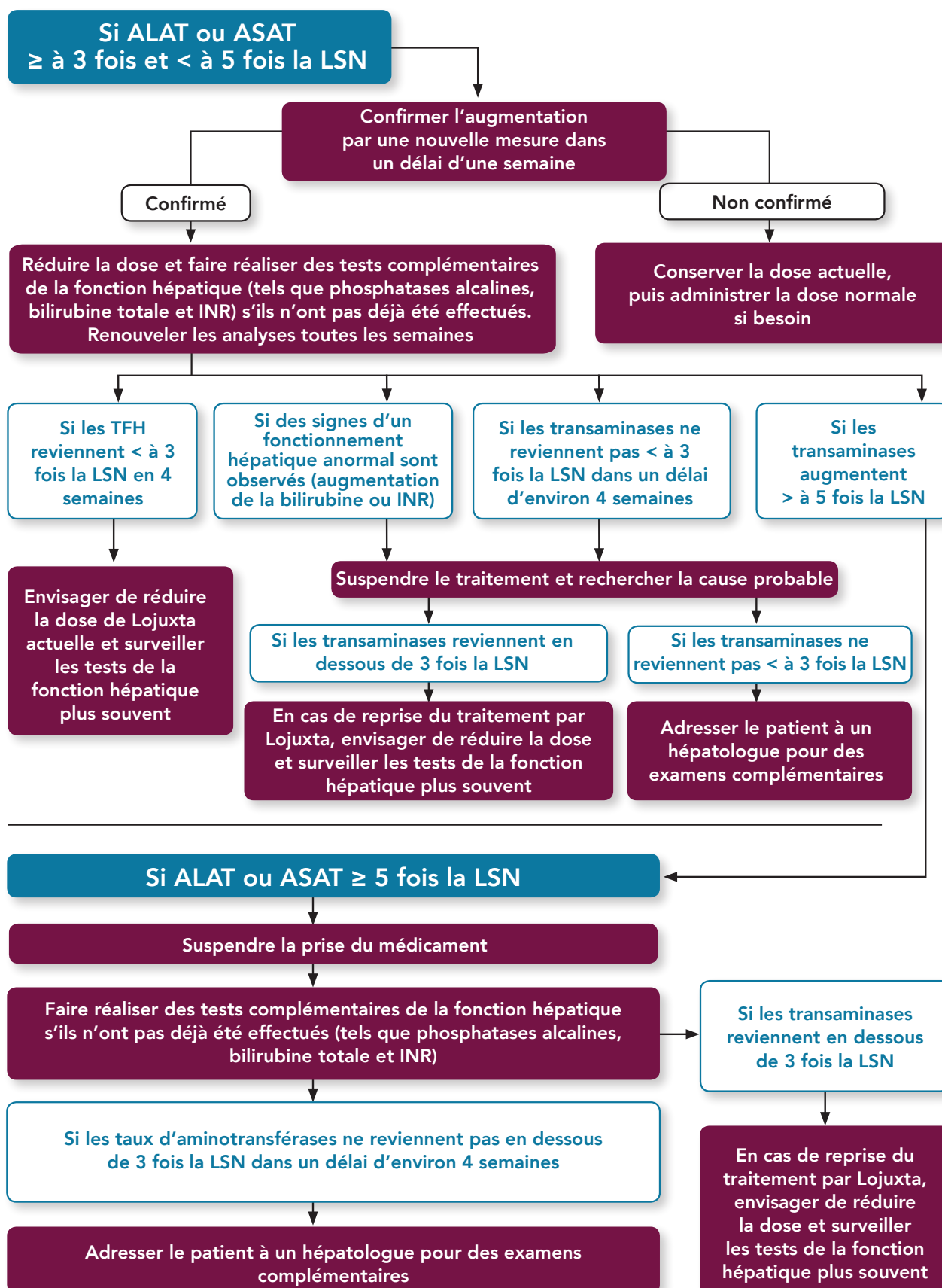
*Recommandations basées sur une Limite Supérieure à la Normale d'environ 30 à 40 unités internationales/litre.

\geq à 5 fois la LSN

Interrompre la prise du médicament et faire réaliser des tests complémentaires de la fonction hépatique (tels que phosphatases alcalines, bilirubine totale et INR).
Si les taux d'aminotransférases ne reviennent pas en dessous de 3 fois la LSN dans un délai d'environ 4 semaines, ne pas hésiter à adresser le patient à un hépato-gastro-entérologue pour des examens complémentaires.
En cas de reprise du traitement par Lojuxta après un retour des taux d'aminotransférases en dessous de 3 fois la LSN, il faut envisager de réduire la dose et surveiller les tests de la fonction hépatique plus souvent.

Si les augmentations des taux d'aminotransférases s'accompagnent de symptômes cliniques d'atteinte hépatique (tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales, fièvre, ictère, léthargie, symptômes grippaux), d'augmentation de la bilirubine supérieure ou égale à 2 fois la LSN, ou de maladie hépatique évolutive, le traitement par Lojuxta doit être interrompu et le patient doit être adressé à un hépato-gastro-entérologue pour des examens complémentaires. La reprise du traitement peut être envisagée si les bénéfices sont estimés supérieurs aux risques associés à une atteinte hépatique potentielle.

Ajustements de la posologie de Lojuxta pour les patients présentant une élévation des transaminases \geq à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) pendant le traitement.



Surveillance de la stéatose hépatique et du risque de maladie hépatique évolutive.

En lien avec le mécanisme d'action de Lojuxta, la plupart des patients traités dans l'étude clinique pivot ont présenté une augmentation de la graisse hépatique. Dans une étude, l'augmentation absolue médiane des graisses hépatiques a été de 6% après 26 et 78 semaines de traitement, par rapport à 1% avant traitement, mesurée par spectroscopie RMN. Les conséquences à long terme de la stéatose hépatique associée au traitement par Lojuxta ne sont pas connues. Des données cliniques suggèrent que l'accumulation de graisse dans le foie est réversible après l'arrêt du traitement par Lojuxta, mais on ne sait pas s'il subsiste des séquelles histologiques, en particulier après une utilisation de longue durée.

Un dépistage régulier de la stéato-hépatite ou d'une fibrose doit être effectué avant traitement, puis annuellement comme suit :

- 1 Imagerie visant à déterminer l'élasticité des tissus, par exemple FibroScan®, imagerie par impulsion de force de radiation acoustique (ARFI), ou élastographie par résonance magnétique (RM)
- 2 Dosage de la gamma-GT et de l'albumine sérique pour détecter de possibles lésions hépatiques
- 3 Dosage de biomarqueurs et/ou méthodes de notation. Mesure d'au moins un des marqueurs compris dans chacune des catégories suivantes :
 - protéine C-réactive à haute sensibilité (PCR-hs), vitesse de sédimentation des érythrocytes (VSE), cytokératine 18 (fragment CK-18), NASH Test (inflammation du foie)
 - score ELF (*Enhanced Liver Fibrosis*), FibroMètre, rapport ASAT/ALAT, Fib-4 score, Fibrotest (fibrose hépatique)

La réalisation de ces tests et leur interprétation, doivent faire l'objet d'une collaboration étroite entre le médecin traitant et l'hépatogastro-entérologue.

Chez les patients dont les résultats suggèrent la présence d'une stéato-hépatite ou d'une fibrose, une biopsie hépatique doit être envisagée. Si un patient souffre d'une stéato-hépatite ou d'une fibrose confirmée par biopsie, le rapport bénéfice/risque doit être réévalué et le traitement doit être arrêté si nécessaire.

Interactions médicamenteuses

Lojuxta a de nombreuses interactions médicamenteuses. Il est essentiel que tout professionnel de santé (médecin, dentiste, infirmier/ère, pharmacien) soit informé que le patient est traité par Lojuxta et qu'il existe des interactions médicamenteuses potentielles. A cette fin, le patient se verra remettre une carte d'alerte et sera encouragé à l'avoir sur lui en permanence et à la présenter à tout professionnel de santé impliqué dans son suivi médical.

Les classes médicamenteuses suivantes sont susceptibles de présenter des interactions médicamenteuses avec Lojuxta. Vous pouvez aussi retrouver ces informations dans le tableau ci-dessous et dans la liste des interactions médicamenteuses mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit.

1. Inhibiteurs du cytochrome P450 (CYP) 3A4

Lojuxta étant métabolisé par le CYP3A4, il faut tenir compte des interactions médicamenteuses suivantes :

Inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 et de Lojuxta est contre-indiquée. Si le traitement par des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 est inévitable, Lojuxta doit être arrêté pendant la durée du traitement.

Le jus de pamplemousse doit être supprimé du régime alimentaire.

Inhibiteurs faibles du CYP3A4

Les inhibiteurs faibles du CYP3A4 sont susceptibles d'augmenter l'exposition à Lojuxta.

Chez les patients **déjà traités par une dose d'entretien stable de Lojuxta** qui reçoivent de l'atorvastatine, il faut :

- soit espacer la prise des médicaments de 12 heures,
- soit réduire la dose de Lojuxta de moitié.

Les patients traités par 5 mg de Lojuxta doivent rester à 5 mg.

Une augmentation de la dose peut ensuite être envisagée avec prudence en fonction de la réponse en C-LDL et de la survenue d'effets indésirables.

Lors de l'arrêt de l'atorvastatine, la dose de Lojuxta doit être augmentée progressivement par paliers, en fonction de la réponse en C-LDL et de la survenue d'effets indésirables.

Chez les patients **déjà traités par une dose d'entretien stable de n'importe quel autre inhibiteur faible du CYP3A4**, il faut espacer la prise des médicaments (Lojuxta et l'inhibiteur faible du CYP3A4) de 12 heures.

Des précautions supplémentaires s'imposent lors de l'administration de Lojuxta avec plus d'un inhibiteur faible du CYP3A4.

2. Inducteurs du cytochrome P450 (CYP) 3A4

L'administration concomitante d'un inducteur du CYP3A4 peut entraîner une diminution de l'effet de Lojuxta.

L'utilisation du millepertuis avec Lojuxta doit être évitée.

Si une utilisation chronique de l'inducteur du CYP3A4 est envisagée, il est recommandé d'augmenter la fréquence des dosages du LDL-C et d'envisager d'augmenter la dose de Lojuxta pour assurer le maintien du niveau d'efficacité souhaité. Lors de l'arrêt d'un inducteur du CYP3A4, la possibilité d'une exposition accrue doit être prise en compte et il peut être nécessaire de réduire la dose de Lojuxta.

3. Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

Le lomitapide augmente les concentrations plasmatiques des statines. Les patients recevant Lojuxta en complément d'un traitement par statine doivent être surveillés pour identifier des effets indésirables associés à l'utilisation de fortes doses de statines. Les statines peuvent parfois être à l'origine d'une myopathie, qui dans de rares cas peut prendre la forme d'une rhabdomyolyse, avec ou sans insuffisance rénale aiguë secondaire à une myoglobulinurie,

et peut conduire au décès. Tous les patients recevant Lojuxta en même temps qu'une statine doivent être avertis du risque accru potentiel de myopathie et il est important de leur demander de signaler rapidement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexpliquée.

Des doses de simvastatine supérieures à 40 mg ne doivent pas être utilisées avec Lojuxta.

4. Anticoagulants coumariniques

Le lomitapide augmente les concentrations plasmatiques de warfarine. L'INR doit être surveillé régulièrement chez les patients prenant des anticoagulants coumariniques (comme la warfarine), en particulier après tout changement de dosage de Lojuxta.

5. Substrats de la glycoprotéine P

Lojuxta est un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp) *in vitro* et peut augmenter l'absorption des substrats de la P-gp. Il convient d'envisager une réduction de la dose du substrat de la P-gp lors d'une association avec Lojuxta.

6. Chélateurs des acides biliaires

Les chélateurs des acides biliaires pouvant interférer avec l'absorption des médicaments oraux, ils doivent être pris au moins 4 heures avant ou 4 heures après l'administration de Lojuxta.

7. Contraceptifs oraux

Le lomitapide n'aurait pas d'influence directe sur l'efficacité des contraceptifs oraux contenant des œstrogènes. Cependant, des diarrhées et/ou des vomissements peuvent réduire l'absorption de ces hormones. En cas de diarrhées prolongées ou sévères et/ou de vomissements qui durent plus de 2 jours, des mesures contraceptives supplémentaires doivent être prises pendant 7 jours après la disparition des symptômes.

Tableau des interactions médicamenteuses potentielles

Cette liste n'est pas exhaustive et il est important que vous puissiez vérifier s'il existe un risque d'interactions médicamenteuses dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de Lojuxta, (rubrique 4.5) ainsi que dans celui des médicaments co-administrés avec Lojuxta.

Inhibiteurs faibles du CYP3A4

alprazolam	fosaprépitant	huile de menthe
amiodarone	ginkgo	propiverine
amlodipine	hydraste du Canada	ranitidine
atorvastatine	isoniazide	ranolazine
azithromycine	ivacaftor	roxithromycine
bicalutamide	lacidipine	orange amère
cilostazol	lapatinib	tacrolimus
cimétidine	linagliptine	ticagrelor
ciclosporine	nilotinib	tolvaptan
clotrimazole	contraceptifs oraux	
fluoxétine	contenant des œstrogènes	
fluvoxamine	pazopanib	

Suite à la page suivante >

Tableau des interactions médicamenteuses potentielles

> (suite)

Inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 contre-indiqués	Antifongiques azolés tels que itraconazole, fluconazole, kétoconazole, voriconazole, posaconazole	Antibiotiques kétolides tels que la télichromycine Antibiotiques macrolides, comme érythromycine ou clarithromycine Inhibiteurs des protéases du VIH	Inhibiteurs calciques comme diltiazem et vérapamil Anti-arythmiques, tels que la dronédarone
Inducteurs du CYP3A4	aminoglutéthimide carbamazépine glucocorticoïdes nafcilline	inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse millepertuis modafinil	pioglitazone phénobarbital phénytoïne rifampicine
Substrats de la P-gp	aliskiren ambrisentan colchicine dabigatran etexilate digoxine évérolimus fexofénadine	imatinib lapatinib maraviroc nilotinib posaconazole ranolazine saxagliptine	sirolimus sitagliptine talinolol tolvaptan topotecan

Utilisation chez les femmes en âge de procréer

- Lojuxta s'est avéré tératogène dans des études animales; il est de ce fait contre-indiqué chez les femmes enceintes. En cas de grossesse, les patientes doivent être conseillées et adressées à un spécialiste en tératologie.
- Avant d'instaurer le traitement chez les femmes en âge de procréer :
 - l'absence de grossesse doit être confirmée
 - des conseils appropriés relatifs aux méthodes de contraception doivent être dispensés et une contraception efficace doit être prescrite.
- Une perte d'efficacité des contraceptifs oraux est possible en cas de diarrhées ou de vomissements. En cas de diarrhées prolongées ou sévères et/ou de vomissements qui durent plus de 2 jours, des mesures contraceptives supplémentaires doivent être prises pendant 7 jours après la disparition des symptômes.
- Les patientes doivent informer immédiatement leur médecin si elles pensent qu'elles pourraient être enceintes.

Registre observationnel mondial d'évaluation du lomitapide (LOWER)

Un registre appelé LOWER a été mis en place afin d'évaluer les données relatives à la sécurité et à l'efficacité au long cours de Lojuxta. Il inclut également un registre appelé PER, sur l'exposition pendant la grossesse, ayant pour but d'évaluer le devenir des grossesses des patientes aptes à procréer traitées avec du lomitapide et qui décident de poursuivre la grossesse après avoir été conseillées par un tératologue. Ces deux registres répondent à une demande des autorités de santé européennes en tant qu'obligation liée à l'autorisation de mise sur le marché. Idéalement LOWER devrait contenir les données de tous les patients traités par Lojuxta. Il est par conséquent essentiel que vous puissiez y participer et aussi encourager vos patients à accepter d'être inclus dans ce registre, en les informant que leur participation est volontaire et que leurs données seront recueillies de façon totalement anonyme. Si vous avez besoin d'informations complémentaires vous pouvez contacter medinfo@amrytpharma.com

Amryt Pharmaceuticals DAC

90 Harcourt Street

Dublin 2

Irlande

Si vous avez besoin de plus d'information sur Lojuxta
merci de contacter l'information médicale Amryt
par téléphone au : 01 70 77 82 37
ou par email à l'adresse suivante :
medinfo@amrytpharma.com