

▼ Lojuxta (lomitapida)
Información de seguridad
dirigida a profesionales
sanitarios

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Marzo 2025

Disponible en la página web de la AEMPS www.aemps.gob.es

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Información general sobre este material informativo

Este material informativo ha sido desarrollado como parte del Plan de Gestión de Riesgos para informar a los profesionales sanitarios sobre los principales riesgos asociados al tratamiento con lomitapida. Estos materiales incluyen información de los mencionados riesgos, y de cómo minimizarlos a través de la realización de:

- Una selección adecuada de pacientes.
- Un completo asesoramiento sobre la dieta y las reacciones adversas gastrointestinales.
- Un control para la detección de eventos hepáticos relacionados con la elevación de las aminotransferasas y enfermedad hepática progresiva.
- Una labor de concienciación sobre las interacciones que pueden llegar a producirse entre diferentes medicamentos.
- Un uso adecuado en mujeres en edad fértil.

Revise esta guía conjuntamente con la ficha técnica del medicamento disponible en CIMA a través del enlace <https://cima.aemps.es>

1. Selección de los pacientes adecuados..... 3

2. Efectos gastrointestinales (GI) 3

3. Eventos hepáticos relacionados con la elevación de las aminotransferasas y la enfermedad hepática progresiva 3

4. Interacciones farmacológicas 5

 4.1. Tabla de posibles interacciones farmacológicas 7

5. Administración de lomitapida en mujeres en edad fértil 8

6. Registro de evaluación mundial de Observación de Lomitapida (LOWER) 8

7. Lista de verificación de recomendaciones para los pacientes..... 9

1. Selección de los pacientes adecuados

- El tratamiento con lomitapida debe ser iniciado y supervisado por un médico especializado en el tratamiento de trastornos lipídicos.
- Durante los ensayos pre-clínicos realizados se observaron efectos teratogénos del medicamento, por lo que las mujeres en edad fértil no deberán estar embarazadas cuando inicien el tratamiento con lomitapida y deberán usar un método anticonceptivo eficaz antes de iniciar el mismo, recomendado por su médico.

2. Efectos gastrointestinales (GI)

- Las reacciones adversas gastrointestinales incluyen: diarrea, náuseas, flatulencia, dolor, malestar o distensión abdominal, vómitos, dispepsia, eructos y disminución del apetito.
- La aparición y gravedad de las reacciones adversas gastrointestinales asociadas con el uso de lomitapida disminuyen en presencia de una dieta baja en grasas. Antes de iniciar el tratamiento con lomitapida, los pacientes deben seguir una dieta cuyo aporte energético procedente de las grasas sea inferior al 20%, y continuarla durante el tratamiento. Se deberá proporcionar el adecuado asesoramiento dietético.
- Al inicio del tratamiento y durante el tiempo que dure el mismo, los pacientes deben tomar diariamente complementos dietéticos que proporcionen 400 UI de vitamina E y aproximadamente 200 mg de ácido linoléico, 110 mg de EPA, 210 mg de ALA y 80 mg de DHA al día. Se debe verificar el cumplimiento de la pauta de complementación en las consultas regulares programadas y enfatizar sobre su importancia.
- El uso de lomitapida está contraindicado en pacientes diagnosticados de enfermedades intestinales importantes o crónicas como es el caso de la enfermedad intestinal inflamatoria o de síndrome de malabsorción.
- Lomitapida se debe tomar con el estómago vacío, al menos 2 horas después de la cena, ya que el contenido de grasa de una comida reciente puede repercutir negativamente en la tolerabilidad gastrointestinal.
- La dosis de lomitapida deberá aumentarse gradualmente para minimizar la incidencia y la gravedad de las reacciones adversas gastrointestinales y las elevaciones de las aminotransferasas.

3. Eventos hepáticos relacionados con la elevación de las aminotransferasas y la enfermedad hepática progresiva

- Lomitapida puede causar elevaciones de la alanina aminotransferasa [ALT] y la aspartato aminotransferasa [AST], especialmente durante el escalado de dosis. Además, puede producir esteatosis hepática, un efecto esperable dado su mecanismo de acción.
- La esteatosis hepática es un factor de riesgo de enfermedad hepática progresiva. No se han notificado casos de disfunción hepática (elevación de las aminotransferasas con aumento de la bilirrubina o del índice internacional normalizado [INR]), o insuficiencia hepática. Sin embargo, existen dudas de que la esteatosis pueda progresar a esteatohepatitis y cirrosis, a largo plazo. Los ensayos clínicos de lomitapida en HoFH no lograron detectar este resultado dado el tamaño y duración de los mismos.
- Se debe tener precaución si se administra lomitapida concomitantemente con otros fármacos hepatotóxicos como isotretinoína, amiodarona, paracetamol, metotrexato, tetraciclinas y tamoxifeno. En tal caso, podrá estar justificado realizar con mayor frecuencia pruebas de función hepática.
- Lomitapida está contraindicada en pacientes con insuficiencia/enfermedad hepática preexistente moderada o grave, incluidos los que presentan resultados anormales inexplicables en las pruebas de función hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática leve, Child Pugh A, no deben sobrepasar los 40 mg diarios del medicamento.
- El alcohol puede aumentar los niveles de grasa hepática e inducir o exacerbar el daño hepático. Se desaconseja el consumo de alcohol durante el tratamiento con lomitapida.

Monitorización de la función hepática

Antes y durante el tratamiento con lomitapida, se requiere llevar un control regular de la función hepática del paciente.

Antes de iniciar el tratamiento	Determinar ALT, AST, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, gamma GT y albúmina sérica.
Durante el primer año	Antes de cada aumento de dosis de lomitapida o mensualmente (lo que ocurra primero): determinar ALT y AST (como mínimo).
Después del primer año	Por lo menos cada 3 meses y antes de cualquier aumento en la dosis: determinar ALT y AST (como mínimo).

Si los pacientes presentan elevación de las aminotransferasas durante el tratamiento con lomitapida, se recomienda realizar un ajuste de dosis y proseguir con el control tal y como se describe a continuación:

Niveles ALT o AST	Las recomendaciones de tratamiento y control en el caso de pruebas de la función hepática elevadas*
$\geq 3x$ y $< 5x$ el límite superior de normalidad (LSN)	Confirmar la elevación repitiendo la determinación al cabo de una semana. Si se confirma, <u>reducir la dosis</u> y realizar otras pruebas hepáticas, si todavía no se han realizado (como fosfatasa alcalina, bilirrubina total e INR). Repetir las pruebas semanalmente e <u>interrumpir la administración</u> en caso de: - signos de función hepática anormal (aumento de la bilirrubina o INR), - niveles de aminotransferasa que aumentan más de $5x$ LSN, o - niveles de aminotransferasa que no disminuyen por debajo de $3x$ LSN en aproximadamente 4 semanas. Derivar a los pacientes con elevaciones persistentes de las aminotransferasas $> 3x$ LSN a un hepatólogo para estudio adicional. Si se reanuda la administración de lomitapida una vez que los niveles de aminotransferasas hayan disminuido a $< 3x$ LSN, puede ser necesario reducir la dosis administrada y controlar las pruebas hepáticas con mayor frecuencia.
$\geq 5x$ LSN	<u>Interrumpir la administración</u> de la dosis y realizar otras pruebas hepáticas, si todavía no se han realizado (como fosfatasa alcalina, bilirrubina total e INR). Si los niveles de aminotransferasas no disminuyen por debajo de $3x$ LSN en aproximadamente 4 semanas, derivar al paciente a un hepatólogo para estudio adicional. Si se reanuda la administración de lomitapida una vez los niveles de aminotransferasas han disminuido a $< 3x$ LSN, se debe reducir la dosis administrada y controlar las pruebas hepáticas con mayor frecuencia.

Si las elevaciones de las aminotransferasas van acompañadas de síntomas clínicos de daño hepáticos (como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fiebre, ictericia, letargo, síntomas seudogripales), elevación de la bilirrubina $\geq 2x$ LSN o enfermedad hepática activa, interrumpir el tratamiento con lomitapida y derivar al paciente a un hepatólogo para estudio adicional. Se puede reanudar el tratamiento si se considera que los beneficios superan a los riesgos asociados con una posible enfermedad hepática.

* Recomendaciones basadas en un LSN de aproximadamente 30-40 Unidades Internacionales/l.

Monitorización para la detección de enfermedad hepática progresiva

Se debe efectuar un cribado regular de esteatohepatitis/fibrosis hepática al inicio del tratamiento y anualmente, tal y como se indica a continuación:

1	Imágenes de la elasticidad tisular, p. ej., Fibroscan, fuerza de impulso de radiación acústica (FIRA) o elastografía por resonancia magnética (RM).
2	Gamma-GT y albúmina sérica para detectar posibles lesiones hepáticas.
3	Determinación de los biomarcadores y/o métodos de puntuación. Al menos debe incluir un marcador de cada una de las siguientes categorías: · proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as), velocidad de sedimentación globular (VSG), fragmento CK-18, NashTest (inflamación hepática); · panel reforzado de fibrosis hepática (ELF), fibrómetro, relación AST/ALT, puntuación Fib-4, Fibrotest (fibrosis hepática).

Los resultados de estas pruebas y su interpretación requieren la colaboración entre el médico que lleva al paciente y el hepatólogo. En los pacientes con resultados indicativos de esteatohepatitis o fibrosis se debe considerar la posibilidad de realizar biopsia hepática. Si en la biopsia se detecta esteatohepatitis o fibrosis, se deberá evaluar de nuevo la relación beneficio/ riesgo e interrumpir el tratamiento si es necesario.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Adicionalmente, se puede notificar al departamento de Farmacovigilancia de Chiesi España mediante el envío de un mail a: farmacovigilancia@chiesi.com o por teléfono: +34 93 494 80 00.

4. Interacciones farmacológicas

Como lomitapida tiene muchas interacciones significativas con otros medicamentos, es importante que cualquier profesional de la salud esté al corriente de que el paciente está recibiendo tratamiento con este medicamento, y de las posibles interacciones que pudieran llegar a producirse.

Para facilitar esto, entregue a su paciente la Tarjeta de Información para el paciente junto con la guía de seguridad dirigida al paciente. Recuérdele la importancia de llevar consigo la Tarjeta en todo momento y de mostrársela a todo profesional sanitario que le trate.

Los siguientes tipos de medicamentos tienen posibles interacciones farmacológicas con lomitapida. Consulte también la lista de la tabla (ver apartado 4.1.) y los que figuran en la Ficha Técnica del producto.

Inhibidores del citocromo P450 (CYP) 3A4

Lomitapida se metaboliza por la vía del CYP3A4 y por lo tanto las siguientes interacciones farmacológicas deben ser consideradas a la hora de prescribir este medicamento:

· Inhibidores moderados o potentes del CYP3A4

Está contraindicado el uso concomitante de inhibidores moderados o potentes del CYP3A4 con lomitapida. Se debe evitar el zumo de pomelo.

• Inhibidores débiles del CYP3A4

Cabe esperar que los inhibidores débiles del CYP3A4 incrementen la exposición de la lomitapida cuando se tomen simultáneamente. La dosis de lomitapida se debe administrar con 12 horas de diferencia respecto a cualquier inhibidor débil del CYP3A4.

Para los pacientes con una dosis de mantenimiento estable de lomitapida que reciben atorvastatina:

- Separar la administración de la dosis de lomitapida 12 horas respecto a atorvastatina, O BIEN
- Reducir la dosis de lomitapida a la mitad (a menos que esta sea la dosis mínima, de 5 mg).

Posteriormente puede procederse cuidadosamente a un ajuste ascendente de la dosis, dependiendo de la respuesta del colesterol de las LDL (C-LDL) y la seguridad/tolerabilidad.

Tras la interrupción de atorvastatina se debe subir la dosis de lomitapida según la respuesta del C-LDL y la seguridad/tolerabilidad.

Se debe tener una especial precaución cuando se administra más de 1 inhibidor débil del CYP3A4 con lomitapida.

Inductores del citocromo P450 (CYP) 3A4

Cabe esperar que la administración concomitante con un inductor de CYP3A4 reduzca el efecto de lomitapida. Se debe evitar el uso de la Hierba de San Juan (hipérico) con lomitapida. Si el inductor de CYP3A4 se va a administrar de forma crónica, se recomienda aumentar la frecuencia de la evaluación del C-LDL durante este uso concomitante y valorar el aumento de la dosis de lomitapida para garantizar el mantenimiento del nivel de eficacia deseado. Con la retirada de un inductor de CYP3A4 puede ser posible una mayor exposición y quizás sea necesario reducir la dosis de lomitapida.

Estatinas

La lomitapida es sustrato y a la vez inhibidor del CYP3A4, por tanto, aumenta las concentraciones de las estatinas en plasma. En los pacientes que reciben lomitapida como tratamiento complementario a estatinas se debe vigilar la aparición de reacciones adversas asociadas con el uso de dosis altas de estatinas, como la miopatía. En casos raros la miopatía puede adoptar la forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria, y tener un desenlace mortal. Se debe advertir a todos los pacientes que están siendo tratados con lomitapida, junto con una estatina, de un posible incremento del riesgo de padecer miopatía e indicarles que informen a su médico inmediatamente si presentan cualquier dolor muscular, dolor a la palpación o debilidad inexplicable. No se deben usar dosis de simvastatina > 40 mg junto con lomitapida.

Anticoagulantes cumarínicos

Lomitapida aumenta las concentraciones plasmáticas de warfarina, por tanto, se debe controlar regularmente el INR en pacientes que toman cumarinas (como la warfarina), especialmente después de cualquier cambio en la dosis de lomitapida.

Sustratos de la glicoproteína P

Lomitapida es un inhibidor de la glicoproteína P (gp-P), y puede aumentar la absorción de los sustratos de la gp-P. Debe considerarse la reducción de la dosis del medicamento sustrato de la gp-P durante el tratamiento con lomitapida.

Secuestrantes de ácidos biliares

Los secuestrantes de ácidos biliares pueden interferir con la absorción de medicamentos orales. La administración de lomitapida y secuestrantes de ácidos biliares debe hacerse con al menos 4 horas de separación.

Anticonceptivos orales

No se espera que lomitapida influya directamente en la eficacia de los anticonceptivos orales con estrógenos. Sin embargo, efectos gastrointestinales de lomitapida como la diarrea y/o los vómitos pueden reducir la absorción de las hormonas. En este caso puede ser necesario usar métodos anticonceptivos adicionales (ver apartado 5.).

4.1. Tabla de posibles interacciones farmacológicas

Esta lista no pretende ser exhaustiva y los médicos deben consultar los detalles de las interacciones farmacológicas en la Ficha Técnica de lomitapida (sección 4.5), así como en la información de prescripción de los medicamentos que se administran conjuntamente con lomitapida.

Inhibidores débiles de CYP3A4	Alprazolam	Fosaprepitant	Pazopanib
	Amlodipina	Ginkgo	Aceite de menta
	Atorvastatina	Sello de oro	Propiverina
	Azitromicina	Isoniacida	Ranitidina
	Bicalutamida	Ivacaftor	Ranolacina
	Cilostazol	Lacidipina	Roxitromicina
	Cimetidina	Lapatinib	Naranjas amargas
	Ciclosporina	Linagliptina	Tacrolimus
	Clotrimazol	Nilotinib	Ticagrelor
	Fluoxetina	Anticonceptivos orales con estrógenos	Tolvaptán
	Fluvoxamina		
Inhibidores potentes o moderados de CYP3A4 contraindicados	Antifúngicos azólicos como itraconazol, fluconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol	Antibióticos macrólidos como eritromicina o claritromicina	Bloqueantes del canal del calcio como diltiazem y verapamilo
	Antibióticos cetólidos como telitromicina	Inhibidores de la VIH proteasa	El antiarrítmico dronedarona
			Zumo de pomelo
Inductores de CYP3A4	Aminoglutetimida	Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos	Fenobarbital
	Carbamacepina	Modafinil	Fenitoína
	Glucocorticoides	Pioglitazona	Rifampicina
	Nafcilina		Hierba de San Juan
Sustratos de la gp-P	Aliskiren	Imatinib	Sirolimus
	Ambrisentán	Lapatinib	Sitagliptina
	Colchicina	Maraviroc	Talinolol
	Dabigatrán etexilato	Nilotinib	Tolvaptán
	Digoxina	Posaconazol	Topotecán
	Everolimus	Ranolacina	
	Fexofenadina	Saxagliptina	

5. Administración de lomitapida en mujeres en edad fértil

- Durante los ensayos no clínicos realizados se observó que la lomitapida resultó teratogénica por lo que su uso está contraindicado en mujeres que están o se puedan quedar embarazadas durante el tratamiento. Se debe asesorar a las mujeres que queden embarazadas y derivarlas a un experto en teratología.
- Antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil:
 - Se debe confirmar la ausencia de embarazo.
 - Se debe aconsejar adecuadamente sobre los métodos anticonceptivos efectivos e iniciar una anticoncepción efectiva.
- Los anticonceptivos orales pueden perder efectividad si la paciente presenta diarrea y/o vómitos. En casos de sintomatología prolongada o intensa que dure más de dos días, será necesario adoptar medidas de anticoncepción adicionales hasta 7 días después de la resolución de los síntomas.
- Las mujeres deben informar inmediatamente a su médico si sospechan estar embarazadas.

6. Registro de evaluación mundial de observación de lomitapida (LOWER)

Se ha establecido un registro de pacientes, LOWER, para evaluar la seguridad y la efectividad a largo plazo de lomitapida. Las pacientes incluidas en este registro que se queden embarazadas durante el tratamiento con lomitapida, también serán seguidas en el registro.

Reconociendo la necesidad de obtener información adicional del uso a largo plazo de este medicamento, el registro LOWER constituye un requisito impuesto por las autoridades sanitarias europeas para la autorización de comercialización de este medicamento. Idealmente, el registro LOWER deberá contener datos de todos los pacientes tratados con lomitapida. Por lo tanto, la participación en el registro deberá ofrecerse a todos los pacientes. Los pacientes deben ser informados de que los datos se recopilarán de forma anónima.

Por favor, contacte con lower@chiesi.com para obtener más información sobre el registro y su participación en él.

7. Lista de verificación de recomendaciones para los pacientes

Hay determinadas recomendaciones específicas que deben ser discutidas con el paciente para asegurarse de que estos han comprendido adecuadamente toda la información que se les ha proporcionado. Esta lista de verificación se proporciona para que estos puntos puedan ser discutidos con el paciente y dejar constancia de ello en su historia clínica.



Comentado con el paciente



Lomitapida se debe tomar con un vaso de agua, con el estómago vacío, al menos 2 horas después de la cena.



Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben seguir una dieta cuyo aporte energético procedente de las grasas sea inferior al 20 %, y continuarla durante el tratamiento.



Los pacientes deben tomar diariamente, durante su tratamiento, complementos dietéticos que aporten 400 UI de vitamina E, y aproximadamente 200 mg de ácido linoleico, 110 mg de EPA, 210 mg de ALA y 80 mg de DHA al día, que siempre serán prescritos por su médico.



El paciente no debe beber alcohol.



Debido a las reacciones adversas de lomitapida en el hígado, es importante que los pacientes se realicen las pruebas de función hepática recomendadas por su médico.



Las mujeres deben informar inmediatamente a su médico si sospechan que pueden estar embarazadas.



Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos de anticoncepción eficaces antes de iniciar el tratamiento con lomitapida.



Puede haber pérdida de eficacia de los anticonceptivos orales debido a la aparición de diarrea o vómitos, por lo que puede ser necesario adoptar medidas de anticoncepción adicionales hasta 7 días después de la resolución de los síntomas.



Entregue y explique a sus pacientes la guía de seguridad y la Tarjeta de información para el paciente. La tarjeta de información para el paciente es para informar a los profesionales sanitarios de las posibles interacciones farmacológicas existentes, antes de prescribir cualquier otro medicamento. Esto incluye productos que se pueden comprar fuera de las farmacias. Indique a sus pacientes que lleven consigo esta tarjeta en todo momento.



Los pacientes deben ser informados sobre el registro LOWER y se les debe aclarar que, de participar, sus datos se recopilarán de forma anónima.

