

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lojuxta 5 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține mesilat de lomitapidă, echivalent cu lomitapidă 5 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține 70,12 mg de lactoză (sub formă de monohidrat) (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule.

Capsula are capac portocaliu/corp portocaliu și dimensiunea de 19,4 mm, având imprimare cu cerneală neagră „5 mg” pe corp și „A733” pe capac.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Lojuxta este indicat ca adjuvant pentru un regim alimentar hipolipidic și pentru alte medicamente hipolipemice, cu sau fără afereza lipoproteinei cu densitate mică (LDL), la pacienți adulți cu hipercolesterolemie familială homozigotă (HoFH).

Trebuie obținută confirmarea genetică a HoFH când este posibil. Trebuie excluse alte forme ale hiperlipoproteinemiei primare și alte cauze secundare ale hipercolesterolemiei (de exemplu, sindrom nefrotic, hipotiroidism).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Lojuxta trebuie inițiat și monitorizat numai de către un medic cu experiență în tratarea tulburărilor lipidice.

Doze

Doza inițială recomandată este de 5 mg o dată pe zi. După 2 săptămâni, pe baza unei siguranțe și tolerabilități acceptabile, doza poate fi mărită la 10 mg, iar apoi, la intervale de minimum 4 săptămâni, la 20 mg, 40 mg și până la doza maximă recomandată de 60 mg (vezi pct. 4.8).

Doza trebuie mărită gradat pentru a reduce la minimum incidența și severitatea reacțiilor adverse gastro-intestinale și creșterea valorilor aminotransferazei.

Administrarea împreună cu alimente poate mări expunerea la Lojuxta. Lojuxta trebuie luată pe stomacul gol, la cel puțin 2 ore după masa de seară, deoarece conținutul lipidic al unei mese recente poate avea un efect negativ asupra tolerabilității gastro-intestinale.

Apariția și severitatea reacțiilor adverse gastro-intestinale asociate cu utilizarea Lojuxta scad în prezența unui regim alimentar hipolipidic. Înainte de inițierea tratamentului cu Lojuxta, pacienții trebuie să urmeze un regim alimentar care să furnizeze mai puțin de 20% din energie din lipide, iar acest regim alimentar trebuie continuat pe durata tratamentului. Trebuie oferite recomandări privind regimul alimentar.

Pacienții trebuie să evite consumul de suc de grepfrut (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Pentru pacienții tratați cu doză de întreținere stabilă de Lojuxta cărora li se administrează atorvastatină, fie:

- administrați separat dozele medicamentelor la interval de 12 ore.

SAU

- reduceți la jumătate doza de Lojuxta.

Pacienții tratați cu 5 mg trebuie să rămână la 5 mg.

Ulterior poate fi avută în vedere modificarea atentă a dozei în funcție de răspunsul LDL-C și de siguranță/tolerabilitate. La întreruperea administrării atorvastatinei, doza de Lojuxta trebuie mărită în funcție de răspunsul LDL-C și de siguranță/tolerabilitate.

Pentru pacienții tratați cu o doză de întreținere stabilă de Lojuxta cărora li se administrează orice alt inhibitor slab al CYP3A4, administrați separat dozele medicamentelor (Lojuxta și inhibitorul slab al CYP3A4) la interval de 12 ore.

Aveți în vedere limitarea dozei maxime de Lojuxta în funcție de răspunsul LDL-C dorit.

Sunt necesare precauții suplimentare dacă se administrează mai mult de un inhibitor slab al CYP3A4 în asociere cu Lojuxta.

Pe baza observațiilor din studiile clinice privind scăderea nivelurilor acizilor grași esențiali și a celor ale vitaminei E, pacienții trebuie să ia zilnic suplimente alimentare care să asigure un aport de 400 UI de vitamina E și aproximativ 200 mg de acid linoleic, 110 mg acid eicosapentaenoic (EPA), 210 mg acid alfa linolenic (ALA) și 80 mg acid docosahexaenoic (DHA) pe zi, pe toată durata tratamentului cu Lojuxta.

Pacienți vârstnici

Există o experiență limitată cu privire la utilizarea Lojuxta la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste. Prin urmare, trebuie acordată o atenție specială la acești pacienți.

Întrucât schema de tratament recomandată presupune pornirea de la limita inferioară a intervalului de dozare și creșterea prudentă în funcție de tolerabilitatea individuală a pacientului, nu se recomandă o adaptare a schemei de tratament pentru vârstnici.

Insuficiență hepatică

Lojuxta este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, inclusiv la pacienții cu teste anormale, persistente și inexplicabile, ale funcției hepatice. (vezi pct. 5.2).

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) nu trebuie să depășească 40 mg zilnic.

Insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de dializă nu trebuie să depășească 40 mg zilnic (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Lojuxta la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu a fost stabilită și, prin urmare, este contraindicată utilizarea acestui medicament la copii și adolescenți. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă și cei cu teste anormale, persistente și inexplicabile ale funcției hepatice.
- Pacienți cunoscuți cu boală intestinală semnificativă sau cronică, cum sunt boala inflamatorie intestinală sau malabsorbția.
- Administrarea concomitentă a >40 mg de simvastatină (vezi pct. 4.5).
- Utilizarea concomitentă a Lojuxta cu inhibitori puternici sau moderați ai citocromului P450 (CYP) 3A4 [de exemplu, antifungice azolice cum sunt itraconazol, fluconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol; antibiotice macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina; antibiotice ketolide cum este telitromicina; inhibitori ai proteazei HIV; blocantele canalelor de calciu diltiazem și verapamil și antiaritmicii dronedaronă (vezi pct. 4.5)].
- Sarcina (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Anomalii ale enzimelor hepatice și monitorizarea funcției hepatice

Lomitapida poate produce creșteri ale valorii alanin-aminotransferazei [ALT] și ale aspartat-aminotransferazei [AST] și steatoză hepatică. Nu se cunoaște măsura în care steatoza hepatică asociată lomitapidei favorizează creșterea valorilor aminotransferazei. Deși nu au fost raportate cazuri de disfuncție hepatică [valori crescute ale aminotransferazei asociate cu creșterea bilirubinemiei sau a valorii raportului normalizat internațional (INR, International Normalized Ratio)] sau cu insuficiență hepatică, există motive de îngrijorare cu privire la faptul că lomitapida ar putea induce steatohepatita care, în decurs de câțiva ani, poate evolua la ciroză. Ar fi fost puțin probabil ca studiile clinice care susțin siguranța și eficacitatea lomitapidei în HoFH să detecteze acest rezultat advers, date fiind dimensiunile și durata acestora.

Creșterea valorilor aminotransferazelor (ALT și/sau AST) este asociată cu lomitapida (vezi pct. 5.1). Nu au existat creșteri concomitente sau ulterioare semnificative clinic ale bilirubinei serice, ale INR sau ale fosfatazei alcaline. Modificările enzimelor hepatice apar cel mai adesea în timpul creșterii dozei, însă pot apărea oricând în timpul tratamentului.

Monitorizarea testelor funcției hepatice

Înainte de inițierea tratamentului cu Lojuxta, se determină ALT, AST, fosfataza alcalină, bilirubina totală, gamma-glutamil transferaza (gamma-GT) și albumina serică. Medicamentul este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă și la cei cu teste anormale, persistente și inexplicabile, ale funcției hepatice. În cazul în care valorile inițiale ale testelor hepatice sunt anormale, trebuie să aveți în vedere inițierea administrării medicamentului după investigarea adecvată efectuată

de un gastroenterolog și după ce se găsește o explicație pentru valorile anormale inițiale sau după ce acestea se remit.

În timpul primului an, se măsoară valorile testelor hepatice (cel puțin ALT și AST) înainte de fiecare creștere a dozei sau lunar, oricare dintre aceste situații survine mai întâi. După primul an, se realizează aceste teste cel puțin o dată la 3 luni și înainte de orice creștere a dozei. Reduceți doza de Lojuxta dacă se observă creșteri ale valorilor aminotransferazei și opriți tratamentul în cazul creșterilor persistente sau semnificative clinic (pentru recomandări specifice vezi Tabelul 1).

Modificarea dozei pe baza creșterii valorilor aminotransferazelor hepatice

Tabelul 1 centralizează recomandările pentru adaptarea dozei și pentru monitorizarea pacienților care prezintă valori crescute ale aminotransferazei în timpul tratamentului cu Lojuxta.

Tabelul 1: Adaptarea dozei și monitorizarea pacienților cu valori crescute ale aminotransferazelor

ALT sau AST	Recomandări pentru tratament și monitorizare*
≥3x și <5x Limita superioară a valorilor normale (LSVN)	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmați creșterea prin repetarea determinării după o săptămână. • Dacă aceasta se confirmă, reduceți doza și efectuați teste hepatice suplimentare (cum sunt fosfataza alcalină, bilirubina totală și INR) în cazul în care acestea nu au fost determinate deja. • Repetați testele săptămânal și opriți administrarea dacă există semne anormale privind funcția hepatică (creșterea bilirubinemiei sau a INR), dacă nivelurile aminotransferazei depășesc de 5x LSVN sau dacă nivelurile aminotransferazei nu scad sub de 3x LSVN în decurs de aproximativ 4 săptămâni. Îndrumați pacienții cu creșteri persistente ale aminotransferazei >3x LSVN către un gastroenterolog pentru investigații suplimentare. • Dacă reluați administrarea Lojuxta după ce nivelurile aminotransferazei au remis până la <3x LSVN, trebuie să aveți în vedere reducerea dozei și monitorizarea mai frecventă a testelor hepatice.
≥5x LSVN	<ul style="list-style-type: none"> • Opriți administrarea și efectuați teste hepatice suplimentare (cum sunt fosfataza alcalină, bilirubina totală și INR) în cazul în care nu au fost determinate deja. Dacă nivelurile aminotransferazei nu scad sub de 3x LSVN în decurs de aproximativ 4 săptămâni, îndrumați pacientul către un gastroenterolog pentru investigații suplimentare. • Dacă reluați administrarea Lojuxta după ce nivelurile aminotransferazei au remis <3x LSVN, reduceți doza și monitorizați mai frecvent testele hepatice.

*Recomandări bazate pe o LSVN de aproximativ 30-40 unități internaționale/l.

În cazul în care creșterea valorilor aminotransferazei este însoțită de simptome clinice de afectare hepatică (cum sunt greață, vărsături, durere abdominală, febră, icter, letargie, simptome asemănătoare gripei), creșteri ale bilirubinemiei ≥2x LSVN sau afecțiune hepatică activă, întrerupeți tratamentul cu Lojuxta și îndrumați pacientul către un gastroenterolog pentru investigații suplimentare.

Reluarea tratamentului poate fi avută în vedere dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile asociate cu afecțiunea hepatică potențială.

Steatoza hepatică și riscul de afecțiune hepatică evolutivă

În concordanță cu mecanismul de acțiune al lomitapidei, majoritatea pacienților tratați au prezentat creșteri ale conținutului de lipide de la nivel hepatic. Într-un studiu deschis de fază 3, 18 din 23 de

pacienți cu HoFH au dezvoltat steatoză hepatică (lipide hepatice >5,56%) astfel cum s-a determinat prin spectroscopie prin rezonanță magnetică nucleară (SRM) (vezi pct. 5.1). Creșterea mediană absolută a lipidelor hepatice a fost de 6% atât după 26 de săptămâni, cât și după 78 de săptămâni de tratament, de la 1% la valoarea inițială, determinată prin SRM. Steatoza hepatică reprezintă un factor de risc pentru afecțiunea hepatică evolutivă, inclusiv pentru steatohepatită și pentru ciroză. Nu sunt cunoscute consecințele pe termen lung ale steatozei hepatice asociate tratamentului cu Lojuxta. Datele clinice sugerează că acumularea de lipide hepatice este reversibilă după oprirea tratamentului cu Lojuxta, însă nu este cunoscut dacă rămân sechele histologice, mai ales după administrare îndelungată.

Monitorizarea pentru dovezi de afecțiune hepatică evolutivă.

Trebuie efectuat un screening regulat pentru steatohepatită/fibroză, la momentul inițial și anual prin următoarele evaluări imagistice și ale bioindicatorilor:

- Imagistică pentru elasticitatea țesuturilor, de exemplu, Fibroscan, elastografie ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse, imagistică prin impulsul de difuziune a forței acustice) sau elastografie prin rezonanță magnetică (RM)
- Gamma-GT și albumina serică pentru detectarea posibilei afectări hepatice
- Cel puțin un marker din fiecare dintre următoarele categorii:
 - proteina C reactivă cu sensibilitate ridicată (hs-CRP), viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), CK-18 Fragment, NashTest (inflamarea ficatului)
 - testul amplificat pentru fibroză hepatică (Enhanced Liver Fibrosis) (ELF), Fibrometer, raportul AST/ALT, scorul Fib-4, Fibrotest (fibroză hepatică)

Realizarea acestor analize și interpretarea lor trebuie să implice colaborarea dintre medicul curant și gastroenterolog. Pacienții cu rezultate care sugerează prezența steatohepatitei sau a fibrozei trebuie avuți în vedere pentru biopsia hepatică.

Dacă un pacient are steatohepatită sau fibroză dovedită pe cale biopsică, trebuie reevaluat raportul beneficiu-risc și, dacă este necesar, tratamentul trebuie oprit.

Deshidratare

După punerea pe piață a medicamentului au fost raportate cazuri de deshidratare și spitalizare la pacienții tratați cu lomitapidă. Pacienții tratați cu lomitapidă trebuie avertizați în privința riscului posibil de deshidratare în asociere cu reacții adverse gastro-intestinale și trebuie să li se recomande să ia măsuri de precauție pentru a evita depleția hidrică.

Utilizarea concomitentă de inhibitori CYP3A4

Lomitapida pare a fi un substrat sensibil pentru metabolismul CYP3A4. Inhibitorii CYP3A4 măresc expunerea la lomitapidă, inhibitorii puternici măbind expunerea de aproximativ 27 de ori. Este contraindicată utilizarea concomitentă de inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4 cu Lojuxta (vezi pct. 4.3). În studiile clinice cu lomitapidă, un pacient cu HoFH a prezentat creșterea apreciabilă a valorilor aminotransferazei (ALT 24x LSVN, AST 13x LSVN) într-un interval de câteva zile de la inițierea administrării claritromicinei, un inhibitor puternic al CYP3A4. Dacă tratamentul cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4 nu poate fi evitat, administrarea Lojuxta trebuie oprită în cursul tratamentului.

Este de așteptat ca inhibitorii slabi ai CYP3A4 să mărească expunerea la lomitapidă când sunt administrați simultan. Atunci când este administrată cu atorvastatină, doza de Lojuxta trebuie fie administrată separat la interval de 12 ore, fie redusă la jumătate (vezi pct. 4.2). Doza de Lojuxta trebuie administrată la interval de 12 ore de orice alt inhibitor slab al CYP3A4.

Utilizarea concomitentă de inductori CYP3A4

Ar fi de așteptat ca medicamentele care induc CYP3A4 să mărească viteza și gradul de metabolizare a lomitapidei. Inductorii CYP3A4 își exercită efectul într-un mod dependent de timp și este posibil ca, după introducerea tratamentului, să dureze cel puțin 2 săptămâni pentru atingerea efectului maxim. Dimpotrivă, la încetarea tratamentului, inducția CYP3A4 poate necesita cel puțin 2 săptămâni pentru a scădea.

Administrarea concomitentă a unui inductor CYP3A4 ar trebui să reducă efectul Lojuxta. Este posibil ca impactul asupra eficacității să fie variabil. Când se administrează concomitent inductori CYP3A4 (adică aminoglutetimidă, nafcilină, inhibitori nonnucleozidici de reverstranscriptază, fenobarbital, rifampicină, carbamazepină, pioglitazonă, glucocorticoizi, modafinil și fenitoină) cu Lojuxta, trebuie avută în vedere posibilitatea unei interacțiuni medicamentoase care afectează eficacitatea. Trebuie evitată utilizarea sunătoare (Hypericum perforatum) în asociere cu Lojuxta.

Se recomandă creșterea frecvenței evaluării LDL-C în timpul unei astfel de utilizări concomitente și să fie avută în vedere creșterea dozei de Lojuxta pentru a se asigura nivelul dorit de eficacitate în cazul în care inductorul CYP3A4 este destinat utilizării cronice. La întreruperea inductorului CYP3A4, trebuie avută în vedere posibilitatea de creștere a expunerii și poate fi necesară o reducere a dozei de Lojuxta.

Utilizarea concomitentă de inhibitori de HMG-CoA reductază („statine”)

Lomitapida mărește concentrațiile plasmatice ale statinelor. Pacienții cărora li se administrează Lojuxta ca medicație adjuvantă la tratamentul cu o statină trebuie monitorizați pentru evenimentele adverse asociate cu utilizarea dozelor mari de statine. Statinele pot produce ocazional miopatie. În cazuri rare, miopia poate lua forma rabdomiolizei cu sau fără insuficiență renală acută secundară mioglobinuriei și poate avea evoluție letală. Toți pacienții cărora pe lângă o statină li se administrează Lojuxta trebuie să fie informați cu privire la riscul potențial crescut de miopatie și trebuie să li se spună să raporteze imediat orice durere musculară inexplicabilă, sensibilitate la palpare sau slăbiciune. Nu trebuie utilizate doze de simvastatină >40 mg în asociere cu Lojuxta (vezi pct. 4.3).

Suc de grepfrut

Sucul de grepfrut trebuie eliminat din alimentație cât timp pacienții sunt tratați cu Lojuxta.

Riscul de coagulare la doze mai mici sau mai mari decât cele terapeutice în asociere cu anticoagulante pe bază de cumarină

Lomitapida mărește concentrațiile plasmatice ale warfarinei. Creșterea dozei de Lojuxta poate determina anticoagulare mai mare decât nivelul terapeutic, iar scăderea dozei poate determina anticoagulare mai mică decât nivelul terapeutic. Dificultatea în controlarea INR a contribuit la întreruperea timpurie a studiului de fază 3 pentru unul din cinci dintre pacienții cărora li se administra concomitent warfarină. Pacienților cărora li se administrează warfarină trebuie să li se monitorizeze în mod regulat INR-ul, mai ales după orice modificare a dozei de Lojuxta. Doza de warfarină trebuie adaptată astfel cum este indicat din punct de vedere clinic.

Consumul de alcool etilic

Alcoolul etilic poate mări nivelurile lipidelor hepatice și poate induce sau exacerba leziuni hepatice. În studiul de fază 3, 3 din 4 pacienți cu creșteri ale ALT >5x LSVN au raportat un consum de alcool etilic peste limitele recomandate în protocol. Este contraindicat consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu Lojuxta.

Agenti hepatotoxici

Este necesară precauție când Lojuxta este utilizată în asociere cu alte medicamente cunoscute ca având potențial de hepatotoxicitate, cum sunt isotretinoină, amiodaronă, acetaminofen (>4 g/zi timp de ≥3

zile/săptămână), metotrexat, tetracicline și tamoxifen. Nu se cunoaște efectul administrării concomitente a Lojuxta cu alte medicamente hepatotoxice. Poate fi justificată monitorizarea mai frecventă a analizelor hepatice.

Absorbția redusă a vitaminelor liposolubile și a acizilor grași în ser

Dat fiind mecanismul de acțiune al lomitapidei în intestinul subțire, acesta poate reduce absorbția nutrienților liposolubili. În studiul de fază 3, pacienților li s-au administrat zilnic suplimente alimentare cu vitamina E, acid linoleic, ALA, EPA și DHA. În acest studiu, nivelurile medii serice ale vitaminei E, ALA, acidului linoleic, EPA, DHA și ale acidului arahidonic au scăzut de la momentul inițial până în săptămâna 26, însă s-au menținut peste limita inferioară a intervalului de referință. Consecințele clinice adverse ale acestor reduceri nu au fost observate în asociere cu tratamentul cu lomitapidă de până la 78 de săptămâni. Pacienții tratați cu Lojuxta trebuie să ia zilnic suplimente care conțin 400 unități internaționale de vitamina E și aproximativ 200 mg de acid linoleic, 210 mg ALA, 110 mg EPA și 80 mg DHA.

Măsuri contraceptive la femeile cu potențial fertil

Înainte de inițierea tratamentului la femeile *cu potențial fertil*, trebuie oferite recomandări adecvate privind metode contraceptive eficiente și trebuie inițiate măsuri contraceptive eficiente. Pacientele care iau contraceptive orale pe bază de estrogeni trebuie informate cu privire la posibila pierdere a eficacității acestora din cauza diareii și/sau vărsăturilor (vezi pct. 4.5). Contraceptivele orale care conțin estrogeni sunt inhibitori slabi ai CYP3A4 (vezi pct. 4.2).

Pacientele trebuie informate să contacteze imediat medicul curant și să oprească administrarea Lojuxta dacă rămân gravide (vezi pct. 4.6).

Lactoză

Lojuxta conține lactoză și prin urmare nu trebuie administrat pacienților cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra Lojuxta și alte forme de interacțiune

Tabelul 2: Interacțiuni între Lojuxta și alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente	Efectele asupra nivelurilor de lomitapidă	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Lojuxta
Inhibitori ai CYP3A4	Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată concomitent cu ketoconazol 200 mg, un inhibitor puternic al CYP3A4, de două ori pe zi, ASC-ul lomitapidei a crescut de aproximativ 27 de ori, iar C_{max} a crescut de aproximativ 15 ori. Nu au fost studiate interacțiunile dintre inhibitorii moderați ai CYP3A4 și lomitapidă. Se preconizează ca inhibitorii moderați ai CYP3A4 să aibă un impact substanțial asupra farmacocineticii lomitapidei. Pe	Este contraindicată utilizarea inhibitorilor CYP3A4 puternici sau moderați în asociere cu Lojuxta. Dacă nu poate fi evitat tratamentul cu antifungice azolice (de exemplu, itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol), cu antiaritmicii dronedaronă, cu antibiotice macrolide (de exemplu, eritromicină, claritromicină), cu antibiotice ketolide (de exemplu, telitromicină), cu inhibitori ai proteazei HIV și cu blocantele canalelor de calciu diltiazem și verapamil, terapia cu Lojuxta trebuie întreruptă în timpul tratamentului (vezi pct. 4.3 și 4.4). Sucul de grepfrut este un inhibitor

Medicamente	Efectele asupra nivelurilor de lomitapidă	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Lojuxta
	<p>baza rezultatelor din studiul cu inhibitorul puternic CYP3A4, ketoconazol, și a datelor istorice pentru modelul de test CYP3A4 cu midazolam, se preconizează ca utilizarea concomitentă a inhibitorilor moderați ai CYP3A4 să crească expunerea la lomitapidă de 4-10 ori.</p> <p>Este de așteptat ca inhibitorii slabi ai CYP3A4 să mărească expunerea la lomitapidă atunci când sunt administrați concomitent.</p> <p>Atunci când lomitapida 20 mg a fost administrată concomitent cu atorvastatina, un inhibitor slab al CYP3A4, ASC-ul și C_{max} ale lomitapidei au crescut de aproximativ 2 ori. Când doza de lomitapidă a fost luată la interval de 12 ore de atorvastatină, nu a fost observată nicio creștere semnificativă clinic a expunerii la lomitapidă.</p> <p>Atunci când lomitapida 20 mg a fost administrată concomitent sau la interval de 12 ore cu etinilestradiol/norgestimat, un inhibitor slab al CYP3A4, nu a fost observată nicio creștere semnificativă clinic a expunerii la lomitapidă.</p>	<p>moderat al CYP3A4 și se preconizează să crească în mod substanțial expunerea la lomitapidă. Pacienții care iau Lojuxta trebuie să evite consumul de suc de grepfrut. Atunci când este administrată cu atorvastatina, doza de Lojuxta trebuie administrată separat la interval de 12 ore sau trebuie redusă la jumătate (vezi pct. 4.2). Doza de Lojuxta trebuie administrată separat la interval de 12 ore de orice alți inhibitori slabi ai CYP3A4 utilizați concomitent. Exemplele de inhibitori slabi ai CYP3A4 includ: alprazolam, amidaronă, amlodipină, atorvastatină, azitromicină, bicalutamidă, cilostazol, cimetidină, ciclosporină, clotrimazol, fluoxetină, fluvoxamină, fosaprepitant, ginkgo, <i>Hydrastis canadensis</i>, izoniazidă, ivacaftor, lacidipină, lapatinib, linagliptin, nilotinib, contraceptive orale care conțin estrogeni, pazopanib, ulei de mentă, propiverină, ranitidină, ranolazină, roxitromicină, portocale amare, tacrolimus, ticagrelor, și tolvaptan. Această listă nu are caracter exhaustiv, iar medicii care prescriu medicamente trebuie să verifice informațiile privind prescrierea medicamentelor care urmează a fi administrate în asociere cu Lojuxta pentru potențialele interacțiuni mediate de CYP3A4.</p> <p>Nu a fost testat efectul administrării a mai mult de un inhibitor slab al CYP3A4, însă efectul asupra expunerii la lomitapidă se preconizează a fi mai mare decât în cazul administrării concomitente a inhibitorilor individuali în asociere cu lomitapidă.</p> <p>Sunt necesare precauții suplimentare dacă se administrează mai mult de un inhibitor slab al CYP3A4 în asociere cu Lojuxta.</p>
Inductori ai CYP3A4	<p>Ar fi de așteptat ca medicamentele care induc CYP3A4 să mărească viteza și gradul de metabolizare a lomitapidei. În consecință, aceasta ar trebui să reducă efectul lomitapidei. Impactul asupra eficacității este posibil să fie variabil.</p>	<p>Atunci când se administrează concomitent inductori CYP3A4 (adică aminoglutetimidă, nafcilin, inhibitori nonnucleozidici de reverstranscriptază, fenobarbital, rifampicină, carbamazepină, pioglitazonă, sunătoare, glucocorticoizi, modafinil și fenitoină) cu Lojuxta, trebuie avută în vedere posibilitatea unei interacțiuni medicamentoase care afectează eficacitatea. Se recomandă</p>

Medicamente	Efectele asupra nivelurilor de lomitapidă	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Lojuxta
		creșterea frecvenței evaluării LDL-C în timpul unei astfel de utilizări concomitente și să se ia în considerare creșterea dozei de Lojuxta pentru a se asigura nivelul dorit de eficacitate în cazul în care inductorul CYP3A4 este destinat utilizării cronice.
Chelatori de acizi biliari	Lomitapida nu a fost testată pentru interacțiuni cu chelatorii de acizi biliari (rășini precum colesvelamul și colestiramina).	Deoarece chelatorii de acizi biliari pot interfera cu absorbția medicamentelor administrate oral, chelatorii de acizi biliari trebuie luați cu cel puțin 4 ore înainte sau la cel puțin 4 ore după Lojuxta.

Efectele lomitapidei asupra altor medicamente

Inhibitori de HMG-CoA reductază („statine”): Lomitapida mărește concentrațiile plasmatice ale statinelor. Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată la starea de echilibru înainte de simvastatină 40 mg, ASC-ul și C_{max} ale simvastatinei acide au crescut cu 68% și respectiv 57%. Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată la starea de echilibru înainte de atorvastatină 20 mg, ASC-ul și C_{max} ale atorvastatinei acide au crescut cu 52% și respectiv 63%. Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată la starea de echilibru înainte de rosuvastatină 20 mg, T_{max} al rosuvastatinei a crescut de la 1 la 4 ore, ASC-ul a crescut cu 32%, iar C_{max} acesteia a rămas neschimbată. Riscul de miopatie asociat cu simvastatina este dependent de doză. Este contraindicată utilizarea Lojuxta la pacienții tratați cu doze mari de simvastatină (>40 mg) (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Anticoagulante cumarinice: Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată la starea de echilibru și la 6 zile după administrarea warfarinei 10 mg, INR a crescut de 1,26 ori. ASC pentru R(+) warfarină și pentru S(-) warfarină a crescut cu 25% și respectiv 30%. C_{max} pentru R(+) warfarină și pentru S(-) warfarină a crescut cu 14% și respectiv 15%. La pacienții care iau concomitent cumarine (cum este warfarina) și Lojuxta, INR trebuie determinat înainte de a începe tratamentul cu Lojuxta și trebuie monitorizat regulat împreună cu doza de cumarine adaptată cât timp este indicat clinic (vezi pct. 4.4).

Fenofibrat, niacină și ezetimib: Atunci când lomitapida a fost administrată la starea de echilibru înainte de administrarea fenofibratului micronizat 145 mg, niacinei cu eliberare prelungită 1 000 mg sau a ezetimibului 10 mg, la niciunul din aceste medicamente nu s-au observat efecte semnificative clinic asupra expunerii. Nu sunt necesare adaptări ale dozei când sunt administrate în asociere cu Lojuxta.

Contraceptive orale: Atunci când lomitapida 50 mg a fost administrată la starea de echilibru împreună cu un contraceptiv oral pe bază de estrogeni, nu au fost observate efecte semnificative clinic și nici efecte semnificative statistic asupra farmacocineticii componentelor contraceptivului oral (etinilestradiol și 17-deacetyl norgestimat, metabolitul norgestimatului). Nu se anticipează ca lomitapida să influențeze direct eficacitatea contraceptivelor orale pe bază de estrogeni; diareea și vărsăturile pot reduce însă absorbția hormonului. În cazuri de diaree prelungită sau severă și/sau vărsături care durează mai mult de 2 zile, trebuie utilizate măsuri contraceptive suplimentare timp de 7 zile după ce simptomele s-au remis.

Substraturi P-gp: Lomitapida inhibă P-gp *in vitro* și poate mări absorbția substraturilor P-gp. Administrarea concomitentă a Lojuxta cu substraturi P-gp (cum sunt aliskiren, ambrisentan, colchicină, dabigatran etexilat, digoxină, everolimus, fexofenadină, imatinib, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazol, ranolazină, saxagliptină, sirolimus, sitagliptină, talinolol, tolvaptan, topotecan) poate mări absorbția substraturilor P-gp. Trebuie avută în vedere reducerea dozei de substrat P-gp atunci când este utilizat în asociere cu Lojuxta.

Evaluarea in vitro a interacțiunilor medicamentoase: Lomitapida inhibă CYP3A4. Lomitapida nu induce CYP 1A2, 3A4 sau 2B6 și nu inhibă CYP 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 sau 2E1. Lomitapida nu este un substrat P-gp dar inhibă P-gp. Lomitapida nu inhibă proteina de rezistență la antineoplazice din cancerul de sân (breast cancer resistance protein) (BCRP).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Lojuxta este contraindicat în timpul sarcinii. Nu există date fiabile privind utilizarea medicamentului la femeile gravide. Studiile pe animale au evidențiat efecte toxice asupra dezvoltării (teratogenitate, embriotoxicitate, vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Utilizarea la femei cu potențial fertil

Înainte de începerea tratamentului la femeile cu potențial fertil, trebuie confirmată absența sarcinii, trebuie oferite recomandări adecvate cu privire la metodele contraceptive eficiente și trebuie inițiată utilizarea unei metode contraceptive eficiente. Pacientele care iau contraceptive orale pe bază de estrogeni trebuie informate cu privire la posibila pierdere a eficacității lor din cauza diareei și/sau vărsăturilor. Trebuie utilizate măsuri contraceptive suplimentare până la remisia simptomelor (vezi pct. 4.5).

Alăptarea

Nu este cunoscut dacă lomitapida este excretată în laptele matern. Din cauza posibilității de apariție a reacțiilor adverse, identificate pe baza rezultatelor din studiile cu lomitapidă la animale (vezi pct. 5.3), se recomandă luarea unei decizii fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe administrarea medicamentului, ținând cont de importanța medicamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Nu au fost observate reacții adverse asupra fertilității la șobolani masculi și femele cărora li s-a administrat lomitapidă la expuneri sistemice (ASC) estimate a fi de 4 până la de 5 ori mai mari decât la om la doza maximă recomandată pentru om (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lojuxta poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse în timpul tratamentului au fost valorile anormale ale aminotransferazelor hepatice (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost tulburările gastro-intestinale. Reacțiile adverse gastro-intestinale au fost raportate de 27 (93%) din 29 de pacienți din studiul clinic de fază 3. Diareea a apărut la 79% din pacienți, greața la 65%, dispepsia la 38%, iar vărsăturile la 34%. Alte reacții raportate la cel puțin 20% din pacienți sunt durere abdominală, disconfort abdominal, distensie

abdominală, constipație și flatulență. Reacțiile adverse gastro-intestinale au apărut mai frecvent în timpul fazei de creștere a dozei din cadrul studiului și s-au redus odată ce pentru pacienți s-a stabilit doza maximă tolerată de lomitapidă.

Reacțiile adverse gastro-intestinale de intensitate severă au fost raportate de 6 (21%) din 29 de pacienți din studiul clinic de fază 3, cele mai frecvente fiind diareea (4 pacienți, 14%), vărsăturile (3 pacienți, 10%) și durere abdominală, distensia abdominală și/sau disconfortul abdominal (2 pacienți, 7%). Reacțiile gastro-intestinale au contribuit la motivele pentru întreruperea timpurie a studiului pentru 4 (14%) pacienți.

Reacțiile adverse de intensitate severă raportate cel mai frecvent au fost diaree (4 pacienți, 14%), vărsături (3 pacienți, 10%) și distensie abdominală și creșterea ALT (câte 2 pacienți fiecare, 7%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvența reacțiilor adverse este definită ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3 enumeră toate reacțiile adverse raportate pentru cei 35 de pacienți tratați în studiul de fază 2 UP1001 și în studiul de fază 3 UP1002/AEGR-733-005 sau în studiul de extensie a acestuia AEGR-733-012.

Tabelul 3: Frecvența reacțiilor adverse la pacienții cu HoFH

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Frecvente	Gastroenterită
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scăderea poftei de mâncare
	Cu frecvență necunoscută	Deshidratare
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli Cefălee Migrenă
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree Greață Vărsături Disconfort abdominal Dispepsie Durere abdominală Dureri în etajul abdominal superior Flatulență Distensie abdominală Constipație
	Frecvente	Gastrită Tenesme rectale Aerofagie Nevoia urgentă de a defeca Erucție Hipermotilitate intestinală Dilatate gastrică Tulburări gastrice Sindrom de reflux gastroesofagian Hemoragie hemoroidală Regurgitare
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Steatoză hepatică Hepatotoxicitate

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
		Hepatomegalie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Echimoze Papule Erupție cutanată tranzitorie eritematoasă Xantom
	Cu frecvență necunoscută	Alopecie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Cu frecvență necunoscută	Mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Oboseală
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Creșterea valorilor serice ale alanin-aminotransferazei Creșterea valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei Scădere ponderală
	Frecvente	Creșterea raportului normalizat internațional Creșterea fosfatazei alcaline sanguine Scăderea kaliemiei Scăderea carotenului Anomalii ale raportului normalizat internațional Valori anormale ale testelor funcției hepatice Timp de protrombină prelungit Creșterea transaminazelor Scăderea vitaminei E Scăderea vitaminei K

Tabelul 4 enumeră toate reacțiile adverse pentru pacienții cărora li s-a administrat lomitapidă în monoterapie (N=291) tratați în studiile de Fază 2 la pacienți cu LDL-C crescut (N=462).

Tabelul 4: Frecvența reacțiilor adverse la pacienții cu LDL-C crescut

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Gastroenterită Infecție gastro-intestinală Gripă Rinofaringită Sinuzită
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	Anemie
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Scădere a poftei de mâncare
	Mai puțin frecvente	Deshidratare Creștere a poftei de mâncare
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Parestezie Somnolență
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tumefiere oculară
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Vertij
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Leziuni faringiene Sindromul tusei de căi aeriene superioare
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree Greață Flatulență
	Frecvente	Dureri în etajul abdominal superior Distensie abdominală Durere abdominală Vărsături Disconfort abdominal Dispepsie Eructație Durere abdominală inferioară Hipermotilitate intestinală
	Mai puțin frecvente	Xerostomie Materii fecale tari Sindrom de reflux gastroesofagian Sensibilitate abdominală Disconfort epigastric Dilatare gastrică Hematemeză Hemoragie gastro-intestinală inferioară Reflux esofagian
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Hepatomegalie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Vezicule Xerodermie Hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Spasme musculare
	Mai puțin frecvente	Artralgie Mialgie Durere la nivelul extremităților Inflamație a articulațiilor Spasme musculare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Hematurie

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Oboseală Astenie
	Mai puțin frecvente	Durere toracică Frisoane Sațietate precoce Tulburări de mers Stare generală de rău Febră
Investigații diagnostice	Frecvente	Creșterea valorilor serice ale alanin-aminotransferazei Creșterea valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei Creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice Valori anormale ale testelor funcției hepatice Număr de neutrofile scăzut Număr de leucocite scăzut
	Mai puțin frecvente	Scădere ponderală Creșterea concentrației plasmatice a bilirubinei Valori crescute ale gamma-glutamilttransferazei Valori crescute al procentului de neutrofile Proteinurie Timp de protrombină prelungit Valori anormale ale testelor funcționale pulmonare Număr de leucocite crescut

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Nu există nici un tratament specific în caz de supradozaj. La rozătoare, dozele unice de lomitapidă administrate oral de ≥ 600 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om (1 mg/kg) au fost bine tolerate. Doza maximă administrată subiecților umani în studiile clinice a fost de 200 mg sub formă de doză unică; nu au existat reacții adverse.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente care modifică profilul lipidic, simple, codul ATC: C10AX12

Mecanism de acțiune

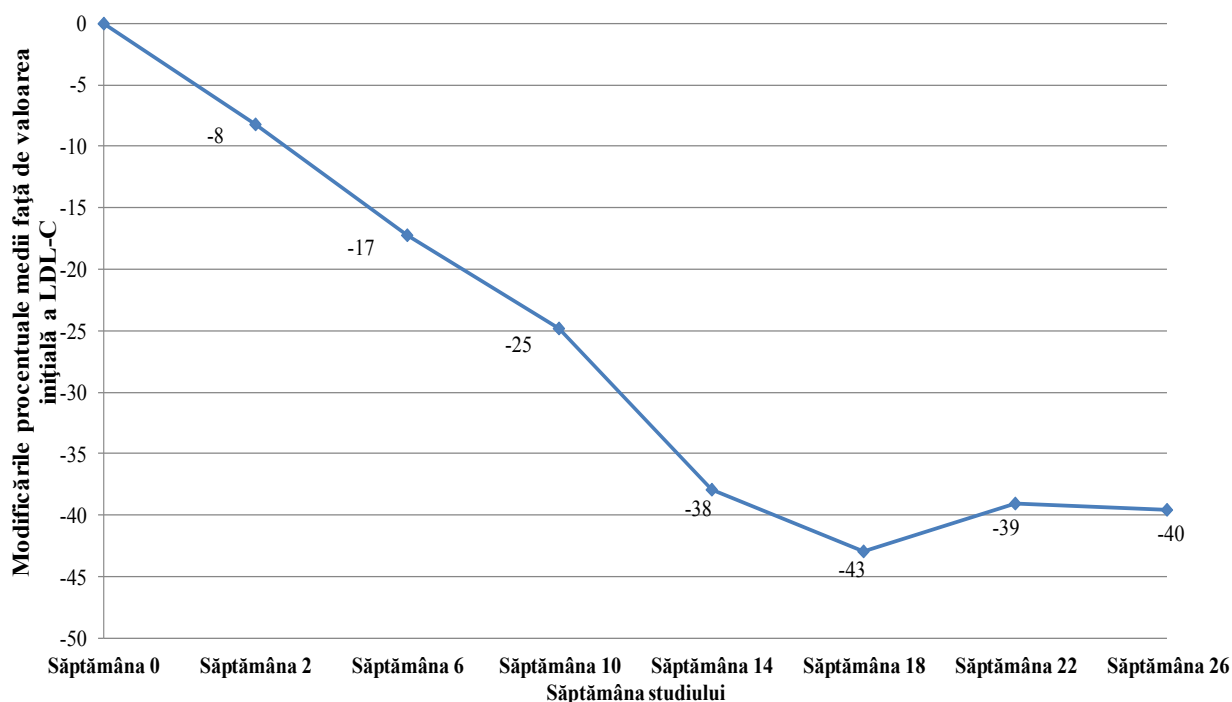
Lomitapida este un inhibitor selectiv al proteinei de transfer microzomal (MTP), o proteină de transfer intracelular al lipidelor care se găsește în lumenul reticulului endoplasmatic și este responsabilă pentru legarea și deplasarea moleculelor de lipide individuale între membrane. MTP joacă un rol esențial în gruparea lipoproteinelor care conțin apo B din ficat și intestine. Inhibarea MTP reduce secreția de lipoproteine și concentrațiile plasmatiche ale lipidelor rezultate din lipoproteine, inclusiv ale colesterolului și ale trigliceridelor.

Eficacitate și siguranță clinică

Un studiu deschis, cu un singur braț (UP1002/AEGR-733-005) a evaluat eficacitatea și siguranța lomitapidei administrate concomitent cu un regim alimentar hipolipidic și cu alte tratamente hipolipemice la pacienți adulți cu HoFH. La intrarea în studiu, pacienților li s-a indicat să țină un regim alimentar hipolipidic (<20% calorii din lipide) și tratamentele hipolipemice, inclusiv afezeza, după caz, cu 6 săptămâni înainte de momentul inițial cel puțin până în săptămâna 26. Doza de lomitapidă a fost mărită de la 5 mg la o doză tolerată maximă determinată individual de până la 60 mg. După săptămâna 26, pacienții au fost menținuți pe lomitapidă pentru a determina efectele tratamentului pe termen lung și li s-a permis să modifice tratamentele hipolipemice de fond. Studiul a asigurat în total 78 de săptămâni de tratament.

Au fost înrolați 29 de pacienți, din care 23 au ajuns până la final în săptămâna 78. Au fost incluși 16 bărbați (55%) și 13 femei (45%) cu o medie de vârstă de 30,7 ani, cu vârste cuprinse între 18 și 55 de ani. Doza medie de lomitapidă a fost de 45 mg în săptămâna 26 și de 40 mg în săptămâna 78. În săptămâna 26, modificarea procentuală medie a LDL-C de la valoarea inițială a LDL-C a fost de -40% ($p < 0,001$) în cadrul grupului în intenție de tratament (ITT). În figura 1 este prezentată modificarea procentuală medie de la valoarea inițială până în săptămâna 26 utilizând ultima observație efectuată (last observation carried forward) (LOCF) pentru fiecare evaluare.

Figura 1: Modificările procentuale medii față de valoarea inițială a LDL-C din cadrul studiului principal privind eficacitatea UP1002/AEGR-733-005 până în săptămâna 26 (obiectivul principal) folosind LOCF pentru fiecare evaluare (N=29)



Modificările concentrațiilor plasmatiche ale lipidelor și ale lipoproteinelor până în săptămâna 26 și până în săptămâna 78 a tratamentului cu lomitapidă sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Valorile absolute și procentuale ale modificărilor concentrațiilor plasmatice ale lipidelor și lipoproteinelor de la valoarea inițială până în săptămânile 26 și 78 (studiul principal privind eficacitatea UP1002/AEGR-733-005)

Parametru (unități)	Valoare inițială	Săptămâna 26/LOCF (N=29)			Săptămâna 78 (N=23)		
	Medie (DS)	Medie (DS)	% modificare	valoarea a p ^b	Medie (DS)	% modificare	valoarea p ^b
LDL-C, direct (mg/dl)	336 (114)	190 (104)	-40	<0,001	210 (132)	-38	<0,001
Colesterol total (CT) (mg/dl)	430 (135)	258 (118)	-36	<0,001	281 (149)	-35	<0,001
Apolipoproteina B (apo B) (mg/dl)	259 (80)	148 (74)	-39	<0,001	151 (89)	-43	<0,001
Trigliceride (TG) (mg/dl) ^a	92	57	-45	0,009	59	-42	0,012
Colesterol fără lipoproteine cu densitate mare (Non-HDL-C) (mg/dl)	386 (132)	217 (113)	-40	<0,001	239 (146)	-39	<0,001
Colesterol lipoproteic cu densitate foarte mică (VLDL-C) (mg/dl)	21 (10)	13 (9)	-29	0,012	16 (15)	-31	0,013
Lipoproteina (a) (Lp(a)) (nmol/l) ^a	66	61	-13	0,094	72	-4	<0,842
Colesterol lipoproteic cu densitate mare (HDL-C) (mg/dl)	44 (11)	41 (13)	-7	0,072	43 (12)	-4,6	0,246

^a Valoare mediană prezentată pentru TG și Lp(a). valoarea-p se bazează pe modificarea procentuală medie

^b Valoarea-p în modificarea procentuală medie de la valoarea de bază din testul-t împerecheat

Atât în săptămâna 26, cât și în săptămâna 78 au existat reduceri semnificative ale LDL-C, TC, apo B, TG, non-HDL-C, VLDL-C și modificări ale HDL-C care au tins să scadă în săptămâna 26 și au revenit la nivelurile inițiale în săptămâna 78.

Efectul Lojuxta asupra morbidității și mortalității de cauză cardiovasculară nu a fost determinat.

Inițial, 93% din pacienți urmau un tratament cu o statină, 76% urmau un tratament cu ezetimib, 10% cu niacină, 3% cu un chelator de acizi biliari și la 62% li se aplica afereză. La 15 din 23 de pacienți (65%) li s-a redus tratamentul hipolipemiant în săptămâna 78, inclusiv reducerile/întreruperile planificate și neplanificate. Afereza a fost întreruptă, în săptămâna 26, la 3 din 13 pacienți care urmau această procedură iar frecvența a fost redusă la 3 dintre pacienți cu menținerea nivelurilor scăzute de LDL-C până în săptămâna 78. Beneficiul clinic al reducerii tratamentului hipolipemiant de fond, inclusiv al aferezei, nu este sigur.

Din cei 23 de pacienți care au ajuns până la final în săptămâna 26, la acel moment 19 (83%) au avut reduceri ale LDL-C $\geq 25\%$ cu 8 (35%) având LDL-C <100 mg/dl și 1 având LDL-C <70 mg/dl.

În acest studiu, 10 pacienți au prezentat creșteri ale AST și/sau ale ALT >3 x LSVN (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6: Cele mai mari rezultate ale analizelor funcționale hepatice după prima doză (studiul principal privind eficacitatea UP1002/AEGR-733-005)

Parametru/Anomalie	N (%)
ALT	
Număr de pacienți cu evaluări	29
>3 până la ≤ 5 x LSVN	6 (20,7)
>5 până la ≤ 10 x LSVN	3 (10,3)
>10 până la ≤ 20 x LSVN	1 (3,4)
>20 x LSVN	0
AST	
Număr de pacienți cu evaluări	29
>3 până la ≤ 5 x LSVN	5 (17,2)
>5 până la ≤ 10 x LSVN	1 (3,4)
>10 până la ≤ 20 x LSVN	0
>20 x LSVN	0

Creșterile ALT și/sau AST >5 x LSVN au fost gestionate prin reducerea dozei sau suspendarea temporară a administrării lomitapidei și toți pacienții au putut să continue tratamentul cu medicamentul studiat. Nu au fost observate creșteri semnificative clinic ale bilirubinemiei sau ale fosfatazei alcaline. Lipidele hepatice au fost determinate prospectiv folosind SRM la toți pacienții eligibili în timpul studiului clinic (Tabelul 7). Datele de la pacienții individuali la care au fost repetate determinările după oprirea tratamentului cu lomitapidă indică faptul că acumularea de lipide hepatice este reversibilă, însă nu se știe dacă rămân sechele din punct de vedere histologic.

Tabelul 7: Modificările maxime absolute ale procentajului lipidelor hepatice (studiul principal privind eficacitatea UP1002/AEGR-733-005)

Creșterea maximă absolută a procentajului lipidelor hepatice	Faza de eficacitate Săptămânile 0-26 N (%)	Faza de siguranță Săptămânile 26-78 N (%)	Întregul studiu Săptămânile 0-78 N (%)
Numărul de pacienți evaluabili	22	22	23
$\leq 5\%$	9 (41)	6 (27)	5 (22)
>5% până la $\leq 10\%$	6 (27)	8 (36)	8 (35)
>10% până la $\leq 15\%$	4 (18)	3 (14)	4 (17)
>15% până la $\leq 20\%$	1 (5)	4 (18)	3 (13)
>20% până la $\leq 25\%$	1 (5)	0	1 (4)
>25%	1 (5)	1 (5)	2 (9)

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Lojuxta la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul HoFH (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea orală absolută a lomitapidei este de 7 %. Absorbția nu este limitată de penetrarea medicamentului prin bariera intestinală, însă este influențată în mare măsură de un efect de prim pasaj hepatic extins. Concentrațiile plasmatice maxime de lomitapidă au fost atinse la 4-8 ore după administrarea orală. Farmacocinetica lomitapidei este aproximativ proporțională cu doza pentru dozele orale unice în intervalul terapeutic. Dozele mai mari de 60 mg sugerează o tendință de nelinearitate și nu sunt recomandate.

La dozarea multiplă, C_{max} și ASC au crescut aproximativ proporțional cu doza de lomitapidă. C_{max} și ASC au crescut fie după o masă bogată în lipide (77 % și respectiv 58 %), fie după o masă săracă în lipide (70 % și respectiv 28 %). Acumularea lomitapidei în plasmă a fost în concordanță cu cea preconizată după o doză unică care a urmat administrării orale, o dată pe zi, mai mari de 25 mg timp de până la 4 săptămâni. Variabilitatea interindividuală a ASC-ului lomitapidei a fost de aproximativ 50 %.

La starea de echilibru, acumularea lomitapidei a fost de 2,7 la 25 mg și de 3,9 la 50 mg.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul distribuției de lomitapidă a fost mare (în medie=1 200 litri) în pofida unui grad mare (>99,8 %) al legării de proteinele plasmatice. În studiile pe animale, lomitapida s-a acumulat în concentrații mari (200 de ori) în ficat.

Metabolizare

Lomitapida este intens metabolizată, în special de CYP3A4. Izoformele CYP 2E1, 1A2, 2B6, 2C8 și 2C19 sunt implicate într-o mai mică măsură, iar izoformele 2D6 și 2C9 nu sunt implicate în metabolizarea lomitapidei.

Eliminare

După administrarea unei doze sub formă de soluție orală marcată radioactiv la subiecți sănătoși, 93 % din doza administrată s-a regăsit în urină și în materiile fecale. Aproximativ 33 % din radioactivitate a fost excretată în urină sub formă de metaboliți. Restul a fost excretat în materiile fecale, în principal sub formă de metaboliți oxidați. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al lomitapidei a fost de aproximativ 29 de ore.

Grupe speciale de pacienți

Datele din studiul clinic pivot au fost analizate din punct de vedere al impactului covariatelor potențiale asupra expunerii lomitapidei. Dintre parametrii examinați [rasă, indice al masei corporale (IMC), sex, greutate, vârstă], numai IMC a putut fi clasificat drept covariată potențială.

Vârstă și sex

Nu a existat niciun efect relevant clinic al vârstei (18-64 ani) sau al sexului asupra farmacocineticii lomitapidei.

Rasă

Nu este necesară adaptarea dozei la pacienții albi sau latino-americani. Nu există suficiente informații pentru a determina dacă Lojuxta necesită adaptarea dozei la alte rase. Totuși, deoarece medicamentul este administrat în doze crescătoare în concordanță cu siguranța și tolerabilitatea fiecărui pacient în parte, nu se recomandă nicio adaptare a schemei de dozare în funcție de rasă.

Insuficiență renală

La populația cu insuficiență renală, lomitapida a fost studiată numai la pacienți cu insuficiență renală în stadiu terminal (IRST). Un studiu farmacocinetic la pacienți cu IRST cărora li se efectua dializă a demonstrat o creștere cu 36 % a concentrației plasmatice medii de lomitapidă comparativ cu subiecții sănătoși din grupul de control. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminală al lomitapidei nu a fost afectat.

Insuficiență hepatică

A fost efectuat un studiu deschis, cu doză unică, pentru a evalua farmacocinetica lomitapidei 60 mg la voluntari sănătoși cu funcție hepatică normală, în comparație cu pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) și moderată (Child-Pugh B). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, ASC-ul și C_{max} ale lomitapidei au fost mai mari cu 164 % și respectiv cu 361 %, comparativ cu voluntarii sănătoși. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, ASC-ul și C_{max} ale lomitapidei au fost mai mari cu 47 % și respectiv cu 4%, în comparație cu voluntarii sănătoși. Lojuxta nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh 10-15).

Copii și adolescenți

Lojuxta nu a fost studiată la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

Pacienți vârstnici

Lojuxta nu a fost studiată la pacienți cu vârsta de 65 de ani sau peste.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile toxicologice cu doză orală repetată la rozătoare și câini, principalele rezultate legate de medicament au fost acumularea de lipide în intestinul subțire și/sau ficat asociate cu scăderea nivelurilor colesterolului și/sau ale trigliceridelor serice. Aceste modificări sunt secundare mecanismului de acțiune al lomitapidei. Alte modificări legate de ficat în studiile de toxicitate cu doză repetată la șobolani și câini au inclus creșterea aminotransferazelor serice, inflamație subcutată (numai la șobolani) și necroză uniceulară. Într-un studiu cu doză repetată, cu durată de 1 an, la câini, nu au existat modificări microscopice în ficat, deși AST-ul seric a crescut ușor la femele.

Histiocitoza pulmonară a fost observată la rozătoare. Scăderea parametrilor eritrocitari, precum și poikilocitoză și/sau anisocitoză au fost observate la câini. Toxicitatea la nivel testicular a fost observată la câini la de 205 ori expunerea la om (ASC) de 60 mg, în cadrul unui studiu cu durată de 6 luni. Nu au fost observate reacții adverse asupra testiculelor în cadrul unui studiu cu durată de 1 an, la câini, la de 64 de ori expunerea la om de 60 mg.

În cadrul unui studiu de carcinogenitate alimentară la șoareci, lomitapida a fost administrată timp de până la 104 săptămâni la doze cuprinse între 0,3 și 45 mg/kg/zi. Au existat creșteri semnificative din punct de vedere statistic ale incidenței adenoamelor și carcinoamelor hepatice la doze $\geq 1,5$ mg/kg/zi la masculi (≥ 2 ori expunerea la om de 60 mg zilnic pe baza ASC) și $\geq 7,5$ mg/kg/zi la femele (≥ 9 ori expunerea la om de 60 mg zilnic pe baza ASC). Incidența carcinoamelor intestinului subțire și/sau a adenoamelor și carcinoamelor combinate (tumori rare la șoareci) a crescut semnificativ la doze ≥ 15 mg/kg/zi la masculi (≥ 26 de ori expunerea la om de 60 mg zilnic pe baza ASC) și ≥ 15 mg/kg/zi la femele (≥ 22 de ori expunerea la om de 60 mg zilnic pe baza ASC).

În cadrul unui studiu de carcinogenitate orală la șobolani, lomitapida a fost administrată timp de până la 99 de săptămâni, la doze de până la 7,5 mg/kg/zi la masculi și de 2,0 mg/kg/zi la femele. Fibroza hepatică focală a fost observată la masculi și la femele, iar degenerarea chistică hepatică a fost observată numai la masculi. La masculii tratați cu doze mari, s-a observat o incidență crescută a adenomului celulelor acinare pancreatice la de 6 ori expunerea la om de 60 mg pe baza ASC.

Lomitapida nu a fost mutagenă sau genotoxică în cadrul unei serii de studii *in vitro* și *in vivo*.

Lomitapida nu a avut efecte asupra funcției de reproducere la șobolani femele la doze de până la 1 mg/kg sau la șobolani masculi la doze de până la 5 mg/kg. Expunerile sistemice la lomitapidă la aceste doze s-au stabilit a fi de 4 ori mai mari (la femele) și de 5 ori mai mari (la masculi) decât expunerea la om de 60 mg pe baza ASC.

Lomitapida a fost teratogenă la șobolan în absența toxicității materne la o expunere (ASC) stabilită a fi dublă față de cea la om de 60 mg. Nu au existat dovezi de toxicitate embrio-fetală la iepuri la de 3 ori doza maximă recomandată la om (DMRO) de 60 mg pe baza suprafeței corporale. Toxicitatea embrio-fetală a fost observată la iepuri în absența toxicității materne la $\geq 6,5$ ori DMRO. La dihori, lomitapida a fost atât toxică pentru mamă, cât și teratogenă la <1 dată DMRO.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Amidon pregelatinizat (porumb)
Amidonglicolat de sodiu
Celuloză microcristalină
Lactoză monohidrat
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)

Cerneală de inscripționare

Shellac
Oxid negru de fer (E172)
Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEID) prevăzut cu sigiliu cu inducție din poliester/folie de aluminiu/carton și capac din polipropilenă cu filet.

Dimensiunile ambalajului:
28 de capsule

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Lakeside House
1 Furzeground Way
Stockley Park East
Uxbridge UB11 1BD
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/851/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 31 iulie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate referitoare la acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lojuxta 10 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține mesilat de lomitapidă, echivalent cu lomitapidă 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține 140,23 mg de lactoză (sub formă de monohidrat) (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Capsula are capac portocaliu/corp alb și dimensiunea de 19,4 mm, având imprimate cu cerneală neagră „10 mg” pe corp și „A733” pe capac.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Lojuxta este indicat ca adjuvant pentru un regim alimentar hipolipidic și pentru alte medicamente hipolipemice, cu sau fără afereza lipoproteinei cu densitate mică (LDL), la pacienți adulți cu hipercolesterolemie familială homozigotă (HoFH).

Trebuie obținută confirmarea genetică a HoFH când este posibil. Trebuie excluse alte forme ale hiperlipoproteinemiei primare și alte cauze secundare ale hipercolesterolemiei (de exemplu, sindrom nefrotic, hipotiroidism).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Lojuxta trebuie inițiat și monitorizat numai de către un medic cu experiență în tratarea tulburărilor lipidice.

Doze

Doza inițială recomandată este de 5 mg o dată pe zi. După 2 săptămâni, pe baza unei siguranțe și tolerabilități acceptabile, doza poate fi mărită la 10 mg, iar apoi, la intervale de minimum 4 săptămâni, la 20 mg, 40 mg și până la doza maximă recomandată de 60 mg (vezi pct. 4.8).

Doza trebuie mărită gradat pentru a reduce la minimum incidența și severitatea reacțiilor adverse gastro-intestinale și creșterea valorilor aminotransferazei.

Administrarea împreună cu alimente poate mări expunerea la Lojuxta. Lojuxta trebuie luată pe stomacul gol, la cel puțin 2 ore după masa de seară, deoarece conținutul lipidic al unei mese recente poate avea un efect negativ asupra tolerabilității gastro-intestinale.

Apariția și severitatea reacțiilor adverse gastro-intestinale asociate cu utilizarea Lojuxta scad în prezența unui regim alimentar hipolipidic. Înainte de inițierea tratamentului cu Lojuxta, pacienții trebuie să urmeze un regim alimentar care să furnizeze mai puțin de 20% din energie din lipide, iar acest regim alimentar trebuie continuat pe durata tratamentului. Trebuie oferite recomandări privind regimul alimentar.

Pacienții trebuie să evite consumul de suc de grepfrut (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Pentru pacienții tratați cu doză de întreținere stabilă de Lojuxta cărora li se administrează atorvastatină, fie:

- administrați separat dozele medicamentelor la interval de 12 ore.

SAU

- reduceți la jumătate doza de Lojuxta.

Pacienții tratați cu 5 mg trebuie să rămână la 5 mg.

Ulterior poate fi avută în vedere modificarea atentă a dozei în funcție de răspunsul LDL-C și de siguranță/tolerabilitate. La întreruperea administrării atorvastatinei, doza de Lojuxta trebuie mărită în funcție de răspunsul LDL-C și de siguranță/tolerabilitate.

Pentru pacienții tratați cu o doză de întreținere stabilă de Lojuxta cărora li se administrează orice alt inhibitor slab al CYP3A4, administrați separat dozele medicamentelor (Lojuxta și inhibitorul slab al CYP3A4) la interval de 12 ore.

Aveți în vedere limitarea dozei maxime de Lojuxta în funcție de răspunsul LDL-C dorit.

Sunt necesare precauții suplimentare dacă se administrează mai mult de un inhibitor slab al CYP3A4 în asociere cu Lojuxta.

Pe baza observațiilor din studiile clinice privind scăderea nivelurilor acizilor grași esențiali și a celor ale vitaminei E, pacienții trebuie să ia zilnic suplimente alimentare care să asigure un aport de 400 UI de vitamina E și aproximativ 200 mg de acid linoleic, 110 mg acid eicosapentaenoic (EPA), 210 mg acid alfa linolenic (ALA) și 80 mg acid docosahexaenoic (DHA) pe zi, pe toată durata tratamentului cu Lojuxta.

Pacienți vârstnici

Există o experiență limitată cu privire la utilizarea Lojuxta la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste. Prin urmare, trebuie acordată o atenție specială la acești pacienți.

Întrucât schema de tratament recomandată presupune pornirea de la limita inferioară a intervalului de dozare și creșterea prudentă în funcție de tolerabilitatea individuală a pacientului, nu se recomandă o adaptare a schemei de tratament pentru vârstnici.

Insuficiență hepatică

Lojuxta este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, inclusiv la pacienții cu teste anormale, persistente și inexplicabile, ale funcției hepatice. (vezi pct. 5.2).

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) nu trebuie să depășească 40 mg zilnic.

Insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de dializă nu trebuie să depășească 40 mg zilnic (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Lojuxta la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu a fost stabilită și, prin urmare, este contraindicată utilizarea acestui medicament la copii și adolescenți. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă și cei cu teste anormale, persistente și inexplicabile ale funcției hepatice.
- Pacienți cunoscuți cu boală intestinală semnificativă sau cronică, cum sunt boala inflamatorie intestinală sau malabsorbția.
- Administrarea concomitentă a >40 mg de simvastatină (vezi pct. 4.5).
- Utilizarea concomitentă a Lojuxta cu inhibitori puternici sau moderați ai citocromului P450 (CYP) 3A4 [de exemplu, antifungice azolice cum sunt itraconazol, fluconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol; antibiotice macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina; antibiotice ketolide cum este telitromicina; inhibitori ai proteazei HIV; blocantele canalelor de calciu diltiazem și verapamil și antiaritmicii dronedaronă (vezi pct. 4.5)].
- Sarcina (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Anomalii ale enzimelor hepatice și monitorizarea funcției hepatice

Lomitapida poate produce creșteri ale valorii alanin-aminotransferazei [ALT] și ale aspartat-aminotransferazei [AST] și steatoză hepatică. Nu se cunoaște măsura în care steatoza hepatică asociată lomitapidei favorizează creșterea valorilor aminotransferazei. Deși nu au fost raportate cazuri de disfuncție hepatică [valori crescute ale aminotransferazei asociate cu creșterea bilirubinemiei sau a valorii raportului normalizat internațional (INR, International Normalized Ratio)] sau cu insuficiență hepatică, există motive de îngrijorare cu privire la faptul că lomitapida ar putea induce steatohepatita care, în decurs de câțiva ani, poate evolua la ciroză. Ar fi fost puțin probabil ca studiile clinice care susțin siguranța și eficacitatea lomitapidei în HoFH să detecteze acest rezultat advers, date fiind dimensiunile și durata acestora.

Creșterea valorilor aminotransferazelor (ALT și/sau AST) este asociată cu lomitapida (vezi pct. 5.1). Nu au existat creșteri concomitente sau ulterioare semnificative clinic ale bilirubinei serice, ale INR sau ale fosfatazei alcaline. Modificările enzimelor hepatice apar cel mai adesea în timpul creșterii dozei, însă pot apărea oricând în timpul tratamentului.

Monitorizarea testelor funcției hepatice

Înainte de inițierea tratamentului cu Lojuxta, se determină ALT, AST, fosfataza alcalină, bilirubina totală, gamma-glutamil transferaza (gamma-GT) și albumina serică. Medicamentul este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă și la cei cu teste anormale, persistente și inexplicabile, ale funcției hepatice. În cazul în care valorile inițiale ale testelor hepatice sunt anormale, trebuie să aveți în vedere inițierea administrării medicamentului după investigarea adecvată efectuată

de un gastroenterolog și după ce se găsește o explicație pentru valorile anormale inițiale sau după ce acestea se remit.

În timpul primului an, se măsoară valorile testelor hepatice (cel puțin ALT și AST) înainte de fiecare creștere a dozei sau lunar, oricare dintre aceste situații survine mai întâi. După primul an, se realizează aceste teste cel puțin o dată la 3 luni și înainte de orice creștere a dozei. Reduceți doza de Lojuxta dacă se observă creșteri ale valorilor aminotransferazei și opriți tratamentul în cazul creșterilor persistente sau semnificative clinic (pentru recomandări specifice vezi Tabelul 1).

Modificarea dozei pe baza creșterii valorilor aminotransferazelor hepatice

Tabelul 1 centralizează recomandările pentru adaptarea dozei și pentru monitorizarea pacienților care prezintă valori crescute ale aminotransferazei în timpul tratamentului cu Lojuxta.

Tabelul 1: Adaptarea dozei și monitorizarea pacienților cu valori crescute ale aminotransferazelor

ALT sau AST	Recomandări pentru tratament și monitorizare*
≥3x și <5x Limita superioară a valorilor normale (LSVN)	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmați creșterea prin repetarea determinării după o săptămână. • Dacă aceasta se confirmă, reduceți doza și efectuați teste hepatice suplimentare (cum sunt fosfataza alcalină, bilirubina totală și INR) în cazul în care acestea nu au fost determinate deja. • Repetați testele săptămânal și opriți administrarea dacă există semne anormale privind funcția hepatică (creșterea bilirubinemiei sau a INR), dacă nivelurile aminotransferazei depășesc de 5x LSVN sau dacă nivelurile aminotransferazei nu scad sub de 3x LSVN în decurs de aproximativ 4 săptămâni. Îndrumați pacienții cu creșteri persistente ale aminotransferazei >3x LSVN către un gastroenterolog pentru investigații suplimentare. • Dacă reluați administrarea Lojuxta după ce nivelurile aminotransferazei au remis până la <3x LSVN, trebuie să aveți în vedere reducerea dozei și monitorizarea mai frecventă a testelor hepatice.
≥5x LSVN	<ul style="list-style-type: none"> • Opriți administrarea și efectuați teste hepatice suplimentare (cum sunt fosfataza alcalină, bilirubina totală și INR) în cazul în care nu au fost determinate deja. Dacă nivelurile aminotransferazei nu scad sub de 3x LSVN în decurs de aproximativ 4 săptămâni, îndrumați pacientul către un gastroenterolog pentru investigații suplimentare. • Dacă reluați administrarea Lojuxta după ce nivelurile aminotransferazei au remis <3x LSVN, reduceți doza și monitorizați mai frecvent testele hepatice.

*Recomandări bazate pe o LSVN de aproximativ 30-40 unități internaționale/l.

În cazul în care creșterea valorilor aminotransferazei este însoțită de simptome clinice de afectare hepatică (cum sunt greață, vărsături, durere abdominală, febră, icter, letargie, simptome asemănătoare gripei), creșteri ale bilirubinemiei ≥2x LSVN sau afecțiune hepatică activă, întrerupeți tratamentul cu Lojuxta și îndrumați pacientul către un gastroenterolog pentru investigații suplimentare.

Reluarea tratamentului poate fi avută în vedere dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile asociate cu afecțiunea hepatică potențială.

Steatoza hepatică și riscul de afecțiune hepatică evolutivă

În concordanță cu mecanismul de acțiune al lomitapidei, majoritatea pacienților tratați au prezentat creșteri ale conținutului de lipide de la nivel hepatic. Într-un studiu deschis de fază 3, 18 din 23 de

pacienți cu HoFH au dezvoltat steatoză hepatică (lipide hepatice >5,56 %) astfel cum s-a determinat prin spectroscopie prin rezonanță magnetică nucleară (SRM) (vezi pct. 5.1). Creșterea mediană absolută a lipidelor hepatice a fost de 6 % atât după 26 de săptămâni, cât și după 78 de săptămâni de tratament, de la 1 % la valoarea inițială, determinată prin SRM. Steatoza hepatică reprezintă un factor de risc pentru afecțiunea hepatică evolutivă, inclusiv pentru steatohepatită și pentru ciroză. Nu sunt cunoscute consecințele pe termen lung ale steatozei hepatice asociate tratamentului cu Lojuxta. Datele clinice sugerează că acumularea de lipide hepatice este reversibilă după oprirea tratamentului cu Lojuxta, însă nu este cunoscut dacă rămân sechele histologice, mai ales după administrare îndelungată.

Monitorizarea pentru dovezi de afecțiune hepatică evolutivă.

Trebuie efectuat un screening regulat pentru steatohepatită/fibroză, la momentul inițial și anual prin următoarele evaluări imagistice și ale bioindicatorilor:

- Imagistică pentru elasticitatea țesuturilor, de exemplu, Fibroscan, elastografie ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse, imagistică prin impulsul de difuziune a forței acustice) sau elastografie prin rezonanță magnetică (RM)
- Gamma-GT și albumina serică pentru detectarea posibilei afectări hepatice
- Cel puțin un marker din fiecare dintre următoarele categorii:
 - proteina C reactivă cu sensibilitate ridicată (hs-CRP), viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), CK-18 Fragment, NashTest (inflamarea ficatului)
 - testul amplificat pentru fibroză hepatică (Enhanced Liver Fibrosis) (ELF), Fibrometer, raportul AST/ALT, scorul Fib-4, Fibrotest (fibroză hepatică)

Realizarea acestor analize și interpretarea lor trebuie să implice colaborarea dintre medicul curant și gastroenterolog. Pacienții cu rezultate care sugerează prezența steatohepatitei sau a fibrozei trebuie avuți în vedere pentru biopsia hepatică.

Dacă un pacient are steatohepatită sau fibroză dovedită pe cale biopsică, trebuie reevaluat raportul beneficiu-risc și, dacă este necesar, tratamentul trebuie oprit.

Deshidratare

După punerea pe piață a medicamentului au fost raportate cazuri de deshidratare și spitalizare la pacienții tratați cu lomitapidă. Pacienții tratați cu lomitapidă trebuie avertizați în privința riscului posibil de deshidratare în asociere cu reacții adverse gastro-intestinale și trebuie să li se recomande să ia măsuri de precauție pentru a evita depleția hidrică.

Utilizarea concomitentă de inhibitori CYP3A4

Lomitapida pare a fi un substrat sensibil pentru metabolismul CYP3A4. Inhibitorii CYP3A4 măresc expunerea la lomitapidă, inhibitorii puternici mărind expunerea de aproximativ 27 de ori. Este contraindicată utilizarea concomitentă de inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4 cu Lojuxta (vezi pct. 4.3). În studiile clinice cu lomitapidă, un pacient cu HoFH a prezentat creșterea apreciabilă a valorilor aminotransferazei (ALT 24x LSVN, AST 13x LSVN) într-un interval de câteva zile de la inițierea administrării claritromicinei, un inhibitor puternic al CYP3A4. Dacă tratamentul cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4 nu poate fi evitat, administrarea Lojuxta trebuie oprită în cursul tratamentului.

Este de așteptat ca inhibitorii slabi ai CYP3A4 să mărească expunerea la lomitapidă când sunt administrați simultan. Atunci când este administrată cu atorvastatină, doza de Lojuxta trebuie fie administrată separat la interval de 12 ore, fie redusă la jumătate (vezi pct. 4.2). Doza de Lojuxta trebuie administrată la interval de 12 ore de orice alt inhibitor slab al CYP3A4.

Utilizarea concomitentă de inductori CYP3A4

Ar fi de așteptat ca medicamentele care induc CYP3A4 să mărească viteza și gradul de metabolizare a lomitapidei. Inductorii CYP3A4 își exercită efectul într-un mod dependent de timp și este posibil ca, după introducerea tratamentului, să dureze cel puțin 2 săptămâni pentru atingerea efectului maxim. Dimpotrivă, la încetarea tratamentului, inducția CYP3A4 poate necesita cel puțin 2 săptămâni pentru a scădea.

Administrarea concomitentă a unui inductor CYP3A4 ar trebui să reducă efectul Lojuxta. Este posibil ca impactul asupra eficacității să fie variabil. Când se administrează concomitent inductori CYP3A4 (adică aminoglutetimidă, nafcilină, inhibitori nonnucleozidici de reverstranscriptază, fenobarbital, rifampicină, carbamazepină, pioglitazonă, glucocorticoizi, modafinil și fenitoină) cu Lojuxta, trebuie avută în vedere posibilitatea unei interacțiuni medicamentoase care afectează eficacitatea. Trebuie evitată utilizarea sunătoare (Hypericum perforatum) în asociere cu Lojuxta.

Se recomandă creșterea frecvenței evaluării LDL-C în timpul unei astfel de utilizări concomitente și să fie avută în vedere creșterea dozei de Lojuxta pentru a se asigura nivelul dorit de eficacitate în cazul în care inductorul CYP3A4 este destinat utilizării cronice. La întreruperea inductorului CYP3A4, trebuie avută în vedere posibilitatea de creștere a expunerii și poate fi necesară o reducere a dozei de Lojuxta.

Utilizarea concomitentă de inhibitori de HMG-CoA reductază („statine”)

Lomitapida mărește concentrațiile plasmatice ale statinelor. Pacienții cărora li se administrează Lojuxta ca medicație adjuvantă la tratamentul cu o statină trebuie monitorizați pentru evenimentele adverse asociate cu utilizarea dozelor mari de statine. Statinele pot produce ocazional miopatie. În cazuri rare, miopatia poate lua forma rabdomiolizei cu sau fără insuficiență renală acută secundară mioglobinuriei și poate avea evoluție letală. Toți pacienții cărora pe lângă o statină li se administrează Lojuxta trebuie să fie informați cu privire la riscul potențial crescut de miopatie și trebuie să li se spună să raporteze imediat orice durere musculară inexplicabilă, sensibilitate la palpate sau slăbiciune. Nu trebuie utilizate doze de simvastatină >40 mg în asociere cu Lojuxta (vezi pct. 4.3).

Suc de grepfrut

Sucul de grepfrut trebuie eliminat din alimentație cât timp pacienții sunt tratați cu Lojuxta.

Riscul de coagulare la doze mai mici sau mai mari decât cele terapeutice în asociere cu anticoagulante pe bază de cumarină

Lomitapida mărește concentrațiile plasmatice ale warfarinei. Creșterea dozei de Lojuxta poate determina anticoagulare mai mare decât nivelul terapeutic, iar scăderea dozei poate determina anticoagulare mai mică decât nivelul terapeutic. Dificultatea în controlarea INR a contribuit la întreruperea timpurie a studiului de fază 3 pentru unul din cinci dintre pacienții cărora li se administra concomitent warfarină. Pacienților cărora li se administrează warfarină trebuie să li se monitorizeze în mod regulat INR-ul, mai ales după orice modificare a dozei de Lojuxta. Doza de warfarină trebuie adaptată astfel cum este indicat din punct de vedere clinic.

Consumul de alcool etilic

Alcoolul etilic poate mări nivelurile lipidelor hepatice și poate induce sau exacerba leziuni hepatice. În studiul de fază 3, 3 din 4 pacienți cu creșteri ale ALT >5x LSVN au raportat un consum de alcool etilic peste limitele recomandate în protocol. Este contraindicat consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu Lojuxta.

Agenti hepatotoxici

Este necesară precauție când Lojuxta este utilizată în asociere cu alte medicamente cunoscute ca având potențial de hepatotoxicitate, cum sunt isotretinoină, amiodaronă, acetaminofen (>4 g/zi timp de

≥3 zile/săptămână), metotrexat, tetraciline și tamoxifen. Nu se cunoaște efectul administrării concomitente a Lojuxta cu alte medicamente hepatotoxice. Poate fi justificată monitorizarea mai frecventă a analizelor hepatice.

Absorbția redusă a vitaminelor liposolubile și a acizilor grași în ser

Dat fiind mecanismul de acțiune al lomitapidei în intestinul subțire, acesta poate reduce absorbția nutrienților liposolubili. În studiul de fază 3, pacienților li s-au administrat zilnic suplimente alimentare cu vitamina E, acid linoleic, ALA, EPA și DHA. În acest studiu, nivelurile medii serice ale vitaminei E, ALA, acidului linoleic, EPA, DHA și ale acidului arahidonic au scăzut de la momentul inițial până în săptămâna 26, însă s-au menținut peste limita inferioară a intervalului de referință. Consecințele clinice adverse ale acestor reduceri nu au fost observate în asociere cu tratamentul cu lomitapidă de până la 78 de săptămâni. Pacienții tratați cu Lojuxta trebuie să ia zilnic suplimente care conțin 400 unități internaționale de vitamina E și aproximativ 200 mg de acid linoleic, 210 mg ALA, 110 mg EPA și 80 mg DHA.

Măsuri contraceptive la femeile cu potențial fertil

Înainte de inițierea tratamentului la femeile *cu potențial fertil*, trebuie oferite recomandări adecvate privind metode contraceptive eficiente și trebuie inițiate măsuri contraceptive eficiente. Pacientele care iau contraceptive orale pe bază de estrogeni trebuie informate cu privire la posibila pierdere a eficacității acestora din cauza diareii și/sau vărsăturilor (vezi pct. 4.5). Contraceptivele orale care conțin estrogeni sunt inhibitori slabi ai CYP3A4 (vezi pct. 4.2).

Pacientele trebuie informate să contacteze imediat medicul curant și să oprească administrarea Lojuxta dacă rămân gravide (vezi pct. 4.6).

Lactoză

Lojuxta conține lactoză și prin urmare nu trebuie administrat pacienților cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra Lojuxta și alte forme de interacțiune

Tabelul 2: Interacțiuni între Lojuxta și alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente	Efectele asupra nivelurilor de lomitapidă	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Lojuxta
Inhibitori ai CYP3A4	<p>Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată concomitent cu ketoconazol 200 mg, un inhibitor puternic al CYP3A4, de două ori pe zi, ASC-ul lomitapidei a crescut de aproximativ 27 de ori, iar C_{max} a crescut de aproximativ 15 ori.</p> <p>Nu au fost studiate interacțiunile dintre inhibitorii moderați ai CYP3A4 și lomitapidă.</p> <p>Se preconizează ca inhibitorii moderați ai CYP3A4 să aibă un impact substanțial asupra farmacocineticii lomitapidei. Pe</p>	<p>Este contraindicată utilizarea inhibitorilor CYP3A4 puternici sau moderați în asociere cu Lojuxta. Dacă nu poate fi evitat tratamentul cu antifungice azolice (de exemplu, itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol), cu antiaritmicii dronedaronă, cu antibiotice macrolide (de exemplu, eritromicină, claritromicină), cu antibiotice ketolide (de exemplu, telitromicină), cu inhibitori ai proteazei HIV și cu blocantele canalelor de calciu diltiazem și verapamil, terapia cu Lojuxta trebuie întreruptă în timpul tratamentului (vezi pct. 4.3 și 4.4).</p> <p>Sucul de grepfrut este un inhibitor</p>

Medicamente	Efectele asupra nivelurilor de lomitapidă	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Lojuxta
	<p>baza rezultatelor din studiul cu inhibitorul puternic CYP3A4, ketoconazol, și a datelor istorice pentru modelul de test CYP3A4 cu midazolam, se preconizează ca utilizarea concomitentă a inhibitorilor moderați ai CYP3A4 să crească expunerea la lomitapidă de 4-10 ori.</p> <p>Este de așteptat ca inhibitorii slabi ai CYP3A4 să mărească expunerea la lomitapidă atunci când sunt administrați concomitent.</p> <p>Atunci când lomitapida 20 mg a fost administrată concomitent cu atorvastatina, un inhibitor slab al CYP3A4, ASC-ul și C_{max} ale lomitapidei au crescut de aproximativ 2 ori. Când doza de lomitapidă a fost luată la interval de 12 ore de atorvastatină, nu a fost observată nicio creștere semnificativă clinic a expunerii la lomitapidă.</p> <p>Atunci când lomitapida 20 mg a fost administrată concomitent sau la interval de 12 ore cu etinilestradiol/norgestimat, un inhibitor slab al CYP3A4, nu a fost observată nicio creștere semnificativă clinic a expunerii la lomitapidă.</p>	<p>moderat al CYP3A4 și se preconizează să crească în mod substanțial expunerea la lomitapidă. Pacienții care iau Lojuxta trebuie să evite consumul de suc de grepfrut. Atunci când este administrată cu atorvastatina, doza de Lojuxta trebuie administrată separat la interval de 12 ore sau trebuie redusă la jumătate (vezi pct. 4.2). Doza de Lojuxta trebuie administrată separat la interval de 12 ore de orice alți inhibitori slabi ai CYP3A4 utilizați concomitent. Exemplele de inhibitori slabi ai CYP3A4 includ: alprazolam, amidaronă, amlodipină, atorvastatină, azitromicină, bicalutamidă, cilostazol, cimetidină, ciclosporină, clotrimazol, fluoxetină, fluvoxamină, fosaprepitant, ginkgo, <i>Hydrastis canadensis</i>, izoniazidă, ivacaftor, lacidipină, lapatinib, linagliptin, nilotinib, contraceptive orale care conțin estrogeni, pazopanib, ulei de mentă, propiverină, ranitidină, ranolazină, roxitromicină, portocale amare, tacrolimus, ticagrelor și tolvaptan. Această listă nu are caracter exhaustiv, iar medicii care prescriu medicamente trebuie să verifice informațiile privind prescrierea medicamentelor care urmează a fi administrate în asociere cu Lojuxta pentru potențialele interacțiuni mediate de CYP3A4.</p> <p>Nu a fost testat efectul administrării a mai mult de un inhibitor slab al CYP3A4, însă efectul asupra expunerii la lomitapidă se preconizează a fi mai mare decât în cazul administrării concomitente a inhibitorilor individuali în asociere cu lomitapidă.</p> <p>Sunt necesare precauții suplimentare dacă se administrează mai mult de un inhibitor slab al CYP3A4 în asociere cu Lojuxta.</p>
Inductori ai CYP3A4	<p>Ar fi de așteptat ca medicamentele care induc CYP3A4 să mărească viteza și gradul de metabolizare a lomitapidei. În consecință, aceasta ar trebui să reducă efectul lomitapidei. Impactul asupra eficacității este posibil să fie variabil.</p>	<p>Atunci când se administrează concomitent inductori CYP3A4 (adică aminoglutetimidă, nafcilin, inhibitori nonnucleozidici de reverstranscriptază, fenobarbital, rifampicină, carbamazepină, pioglitazonă, sunătoare, glucocorticoizi, modafinil și fenitoină) cu Lojuxta, trebuie avută în vedere posibilitatea unei interacțiuni medicamentoase care afectează eficacitatea. Se recomandă</p>

Medicamente	Efectele asupra nivelurilor de lomitapidă	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Lojuxta
		creșterea frecvenței evaluării LDL-C în timpul unei astfel de utilizări concomitente și să se ia în considerare creșterea dozei de Lojuxta pentru a se asigura nivelul dorit de eficacitate în cazul în care inductorul CYP3A4 este destinat utilizării cronice.
Chelatori de acizi biliari	Lomitapida nu a fost testată pentru interacțiuni cu chelatorii de acizi biliari (rășini precum colesvelamul și colestiramina).	Deoarece chelatorii de acizi biliari pot interfera cu absorbția medicamentelor administrate oral, chelatorii de acizi biliari trebuie luați cu cel puțin 4 ore înainte sau la cel puțin 4 ore după Lojuxta.

Efectele lomitapidei asupra altor medicamente

Inhibitori de HMG-CoA reductază („statine”): Lomitapida mărește concentrațiile plasmatice ale statinelor. Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată la starea de echilibru înainte de simvastatină 40 mg, ASC-ul și C_{max} ale simvastatinei acide au crescut cu 68% și respectiv 57%. Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată la starea de echilibru înainte de atorvastatină 20 mg, ASC-ul și C_{max} ale atorvastatinei acide au crescut cu 52% și respectiv 63%. Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată la starea de echilibru înainte de rosuvastatină 20 mg, T_{max} al rosuvastatinei a crescut de la 1 la 4 ore, ASC-ul a crescut cu 32%, iar C_{max} acesteia a rămas neschimbată. Riscul de miopatie asociat cu simvastatina este dependent de doză. Este contraindicată utilizarea Lojuxta la pacienții tratați cu doze mari de simvastatină (>40 mg) (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Anticoagulante cumarinice: Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată la starea de echilibru și la 6 zile după administrarea warfarinei 10 mg, INR a crescut de 1,26 ori. ASC pentru R(+) warfarină și pentru S(-) warfarină a crescut cu 25% și respectiv 30%. C_{max} pentru R(+) warfarină și pentru S(-) warfarină a crescut cu 14% și respectiv 15%. La pacienții care iau concomitent cumarine (cum este warfarina) și Lojuxta, INR trebuie determinat înainte de a începe tratamentul cu Lojuxta și trebuie monitorizat regulat împreună cu doza de cumarine adaptată cât timp este indicat clinic (vezi pct. 4.4).

Fenofibrat, niacină și ezetimib: Atunci când lomitapida a fost administrată la starea de echilibru înainte de administrarea fenofibratului micronizat 145 mg, niacinei cu eliberare prelungită 1 000 mg sau a ezetimibului 10 mg, la niciunul din aceste medicamente nu s-au observat efecte semnificative clinic asupra expunerii. Nu sunt necesare adaptări ale dozei când sunt administrate în asociere cu Lojuxta.

Contraceptive orale: Atunci când lomitapida 50 mg a fost administrată la starea de echilibru împreună cu un contraceptiv oral pe bază de estrogeni, nu au fost observate efecte semnificative clinic și nici efecte semnificative statistic asupra farmacocineticii componentelor contraceptivului oral (etinilestradiol și 17-deacetyl norgestimat, metabolitul norgestimatului). Nu se anticipează ca lomitapida să influențeze direct eficacitatea contraceptivelor orale pe bază de estrogeni; diareea și vărsăturile pot reduce însă absorbția hormonului. În cazuri de diaree prelungită sau severă și/sau vărsături care durează mai mult de 2 zile, trebuie utilizate măsuri contraceptive suplimentare timp de 7 zile după ce simptomele s-au remis.

Substraturi P-gp: Lomitapida inhibă P-gp *in vitro* și poate mări absorbția substraturilor P-gp. Administrarea concomitentă a Lojuxta cu substraturi P-gp (cum sunt aliskiren, ambrisentan, colchicină, dabigatran etexilat, digoxină, everolimus, fexofenadină, imatinib, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazol, ranolazină, saxagliptină, sirolimus, sitagliptină, talinolol, tolvaptan, topotecan) poate mări absorbția substraturilor P-gp. Trebuie avută în vedere reducerea dozei de substrat P-gp atunci când este utilizat în asociere cu Lojuxta.

Evaluarea in vitro a interacțiunilor medicamentoase: Lomitapida inhibă CYP3A4. Lomitapida nu induce CYP 1A2, 3A4 sau 2B6 și nu inhibă CYP 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 sau 2E1. Lomitapida nu este un substrat P-gp dar inhibă P-gp. Lomitapida nu inhibă proteina de rezistență la antineoplazice din cancerul de sân (breast cancer resistance protein) (BCRP).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Lojuxta este contraindicat în timpul sarcinii. Nu există date fiabile privind utilizarea medicamentului la femeile gravide. Studiile pe animale au evidențiat efecte toxice asupra dezvoltării (teratogenitate, embriotoxicitate, vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Utilizarea la femei cu potențial fertil

Înainte de începerea tratamentului la femeile cu potențial fertil, trebuie confirmată absența sarcinii, trebuie oferite recomandări adecvate cu privire la metodele contraceptive eficiente și trebuie inițiată utilizarea unei metode contraceptive eficiente. Pacientele care iau contraceptive orale pe bază de estrogeni trebuie informate cu privire la posibila pierdere a eficacității lor din cauza diareei și/sau vărsăturilor. Trebuie utilizate măsuri contraceptive suplimentare până la remisia simptomelor (vezi pct. 4.5).

Alăptarea

Nu este cunoscut dacă lomitapida este excretată în laptele matern. Din cauza posibilității de apariție a reacțiilor adverse, identificate pe baza rezultatelor din studiile cu lomitapidă la animale (vezi pct. 5.3), se recomandă luarea unei decizii fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe administrarea medicamentului, ținând cont de importanța medicamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Nu au fost observate reacții adverse asupra fertilității la șobolani masculi și femele cărora li s-a administrat lomitapidă la expuneri sistemice (ASC) estimate a fi de 4 până la de 5 ori mai mari decât la om la doza maximă recomandată pentru om (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lojuxta poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse în timpul tratamentului au fost valorile anormale ale aminotransferazelor hepatice (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost tulburările gastro-intestinale. Reacțiile adverse gastro-intestinale au fost raportate de 27 (93%) din 29 de pacienți din studiul clinic de fază 3. Diareea a apărut la 79% din pacienți, greața la 65%, dispepsia la 38%, iar vărsăturile la 34%. Alte reacții raportate la cel puțin 20% din pacienți sunt durere abdominală, disconfort abdominal, distensie

abdominală, constipație și flatulență. Reacțiile adverse gastro-intestinale au apărut mai frecvent în timpul fazei de creștere a dozei din cadrul studiului și s-au redus odată ce pentru pacienți s-a stabilit doza maximă tolerată de lomitapidă.

Reacțiile adverse gastro-intestinale de intensitate severă au fost raportate de 6 (21%) din 29 de pacienți din studiul clinic de fază 3, cele mai frecvente fiind diareea (4 pacienți, 14%), vărsăturile (3 pacienți, 10%) și durere abdominală, distensia abdominală și/sau disconfortul abdominal (2 pacienți, 7%). Reacțiile gastro-intestinale au contribuit la motivele pentru întreruperea timpurie a studiului pentru 4 (14%) pacienți.

Reacțiile adverse de intensitate severă raportate cel mai frecvent au fost diaree (4 pacienți, 14%), vărsături (3 pacienți, 10%) și distensie abdominală și creșterea ALT (câte 2 pacienți fiecare, 7%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvența reacțiilor adverse este definită ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3 enumeră toate reacțiile adverse raportate pentru cei 35 de pacienți tratați în studiul de fază 2 UP1001 și în studiul de fază 3 UP1002/AEGR-733-005 sau în studiul de extensie a acestuia AEGR-733-012.

Tabelul 3: Frecvența reacțiilor adverse la pacienții cu HoFH

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Frecvente	Gastroenterită
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scăderea poftei de mâncare
	Cu frecvență necunoscută	Deshidratare
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli Cefălee Migrenă
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree Greață Vărsături Disconfort abdominal Dispepsie Durere abdominală Dureri în etajul abdominal superior Flatulență Distensie abdominală Constipație
	Frecvente	Gastrită Tenesme rectale Aerofagie Nevoia urgentă de a defeca Erucție Hipermotilitate intestinală Dilatate gastrică Tulburări gastrice Sindrom de reflux gastroesofagian Hemoragie hemoroidală Regurgitare
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Steatoză hepatică Hepatotoxicitate Hepatomegalie

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Echimoze Papule Erupție cutanată tranzitorie eritematoasă Xantom
	Cu frecvență necunoscută	Alopecie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Cu frecvență necunoscută	Mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Oboseală
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Creșterea valorilor serice ale alanin-aminotransferazei Creșterea valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei Scădere ponderală
	Frecvente	Creșterea raportului normalizat internațional Creșterea fosfatazei alcaline sanguine Scăderea kaliemiei Scăderea carotenului Anomalii ale raportului normalizat internațional Valori anormale ale testelor funcției hepatice Timp de protrombină prelungit Creșterea transaminazelor Scăderea vitaminei E Scăderea vitaminei K

Tabelul 4 enumeră toate reacțiile adverse pentru pacienții cărora li s-a administrat lomitapidă în monoterapie (N=291) tratați în studiile de Fază 2 la pacienți cu LDL-C crescut (N=462).

Tabelul 4: Frecvența reacțiilor adverse la pacienții cu LDL-C crescut

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Gastroenterită Infecție gastrointestinală Gripă Rinofaringită Sinuzită
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	Anemie
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Scădere a poftei de mâncare
	Mai puțin frecvente	Deshidratare Creștere a poftei de mâncare
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Parestezie Somnolență
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tumefiere oculară
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Vertij
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Leziuni faringiene Sindromul tusei de căi aeriene superioare
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree Greață Flatulență
	Frecvente	Dureri în etajul abdominal superior Distensie abdominală Durere abdominală Vărsături Disconfort abdominal Dispepsie Eructație Durere abdominală inferioară Hipermotilitate intestinală
	Mai puțin frecvente	Xerostomie Materii fecale tari Sindrom de reflux gastroesofagian Sensibilitate abdominală Disconfort epigastric Dilatare gastrică Hematemeză Hemoragie gastro-intestinală inferioară Reflux esofagian
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Hepatomegalie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Vezicule Xerodermie Hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Spasme musculare
	Mai puțin frecvente	Artralgie Mialgie Durere la nivelul extremităților Inflamație a articulațiilor Spasme musculare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Hematurie

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Oboseală Astenie
	Mai puțin frecvente	Durere toracică Frisoane Sațietate precoce Tulburări de mers Stare generală de rău Febră
Investigații diagnostice	Frecvente	Creșterea valorilor serice ale alanin-aminotransferazei Creșterea valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei Creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice Valori anormale ale testelor funcției hepatice Număr de neutrofile scăzut Număr de leucocite scăzut
	Mai puțin frecvente	Scădere ponderală Creșterea concentrației plasmatice a bilirubinei Valori crescute ale gamma-glutamilttransferazei Valori crescute al procentului de neutrofile Proteinurie Timp de protrombină prelungit Valori anormale ale testelor funcționale pulmonare Număr de leucocite crescut

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Nu există nici un tratament specific în caz de supradozaj. La rozătoare, dozele unice de lomitapidă administrate oral de ≥ 600 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om (1 mg/kg) au fost bine tolerate. Doza maximă administrată subiecților umani în studiile clinice a fost de 200 mg sub formă de doză unică; nu au existat reacții adverse.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente care modifică profilul lipidic, simple, codul ATC: C10AX12

Mecanism de acțiune

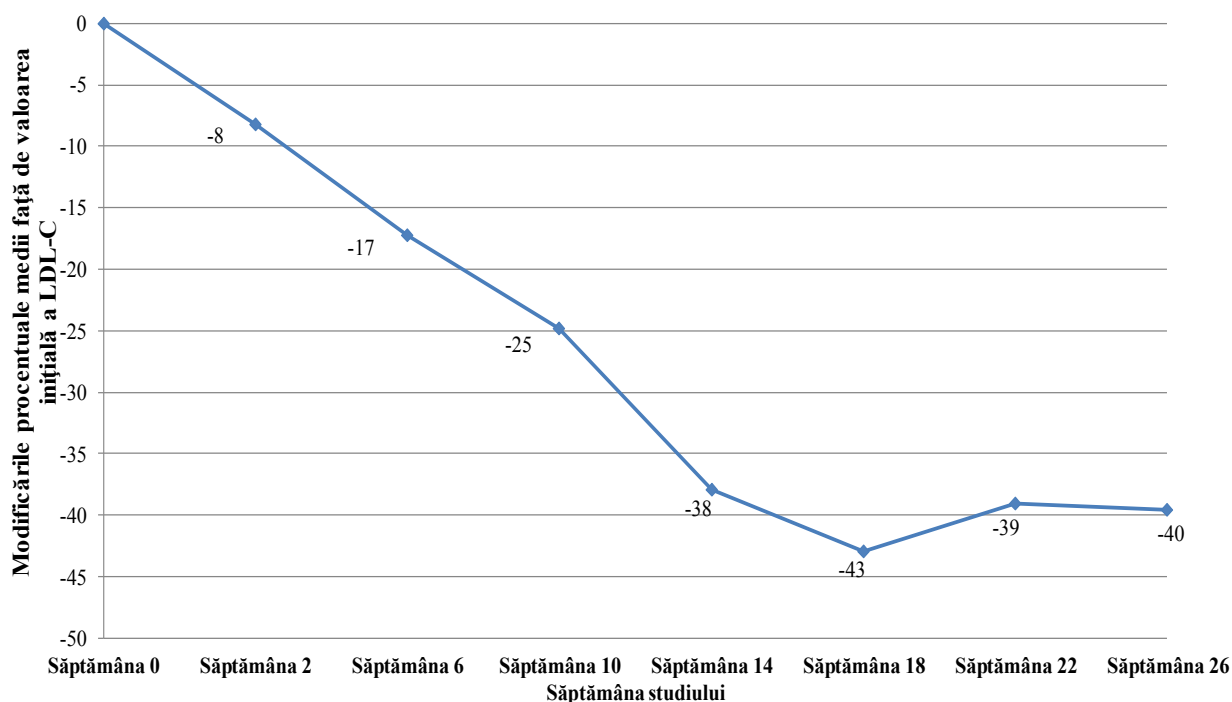
Lomitapida este un inhibitor selectiv al proteinei de transfer microzomal (MTP), o proteină de transfer intracelular al lipidelor care se găsește în lumenul reticulului endoplasmatic și este responsabilă pentru legarea și deplasarea moleculelor de lipide individuale între membrane. MTP joacă un rol esențial în gruparea lipoproteinelor care conțin apo B din ficat și intestine. Inhibarea MTP reduce secreția de lipoproteine și concentrațiile plasmatiche ale lipidelor rezultate din lipoproteine, inclusiv ale colesterolului și ale trigliceridelor.

Eficacitate și siguranță clinică

Un studiu deschis, cu un singur braț (UP1002/AEGR-733-005) a evaluat eficacitatea și siguranța lomitapidei administrate concomitent cu un regim alimentar hipolipidic și cu alte tratamente hipolipemice la pacienți adulți cu HoFH. La intrarea în studiu, pacienților li s-a indicat să țină un regim alimentar hipolipidic (<20% calorii din lipide) și tratamentele hipolipemice, inclusiv afezeza, după caz, cu 6 săptămâni înainte de momentul inițial cel puțin până în săptămâna 26. Doza de lomitapidă a fost mărită de la 5 mg la o doză tolerată maximă determinată individual de până la 60 mg. După săptămâna 26, pacienții au fost menținuți pe lomitapidă pentru a determina efectele tratamentului pe termen lung și li s-a permis să modifice tratamentele hipolipemice de fond. Studiul a asigurat în total 78 de săptămâni de tratament.

Au fost înrolați 29 de pacienți, din care 23 au ajuns până la final în săptămâna 78. Au fost incluși 16 bărbați (55 %) și 13 femei (45 %) cu o medie de vârstă de 30,7 ani, cu vârste cuprinse între 18 și 55 de ani. Doza medie de lomitapidă a fost de 45 mg în săptămâna 26 și de 40 mg în săptămâna 78. În săptămâna 26, modificarea procentuală medie a LDL-C de la valoarea inițială a LDL-C a fost de -40 % ($p < 0,001$) în cadrul grupului în intenție de tratament (ITT). În figura 1 este prezentată modificarea procentuală medie de la valoarea inițială până în săptămâna 26 utilizând ultima observație efectuată (last observation carried forward) (LOCF) pentru fiecare evaluare.

Figura 1: Modificările procentuale medii față de valoarea inițială a LDL-C din cadrul studiului principal privind eficacitatea UP1002/AEGR-733-005 până în săptămâna 26 (obiectivul principal) folosind LOCF pentru fiecare evaluare (N=29)



Modificările concentrațiilor plasmatiche ale lipidelor și ale lipoproteinelor până în săptămâna 26 și până în săptămâna 78 a tratamentului cu lomitapidă sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Valorile absolute și procentuale ale modificărilor concentrațiilor plasmatice ale lipidelor și lipoproteinelor de la valoarea inițială până în săptămânile 26 și 78 (studiul principal privind eficacitatea UP1002/AEGR-733-005)

Parametru (unități)	Valoare inițială	Săptămâna 26/LOCF (N=29)			Săptămâna 78 (N=23)		
	Medie (DS)	Medie (DS)	% modificare	valoarea a p ^b	Medie (DS)	% modificare	valoarea p ^b
LDL-C, direct (mg/dl)	336 (114)	190 (104)	-40	<0,001	210 (132)	-38	<0,001
Colesterol total (CT) (mg/dl)	430 (135)	258 (118)	-36	<0,001	281 (149)	-35	<0,001
Apolipoproteina B (apo B) (mg/dl)	259 (80)	148 (74)	-39	<0,001	151 (89)	-43	<0,001
Trigliceride (TG) (mg/dl) ^a	92	57	-45	0,009	59	-42	0,012
Colesterol fără lipoproteine cu densitate mare (Non-HDL-C) (mg/dl)	386 (132)	217 (113)	-40	<0,001	239 (146)	-39	<0,001
Colesterol lipoproteic cu densitate foarte mică (VLDL-C) (mg/dl)	21 (10)	13 (9)	-29	0,012	16 (15)	-31	0,013
Lipoproteina (a) (Lp(a)) (nmol/l) ^a	66	61	-13	0,094	72	-4	<0,842
Colesterol lipoproteic cu densitate mare (HDL-C) (mg/dl)	44 (11)	41 (13)	-7	0,072	43 (12)	-4,6	0,246

^a Valoare mediană prezentată pentru TG și Lp(a). valoarea-p se bazează pe modificarea procentuală medie

^b Valoarea-p în modificarea procentuală medie de la valoarea de bază din testul-t împerecheat

Atât în săptămâna 26, cât și în săptămâna 78 au existat reduceri semnificative ale LDL-C, TC, apo B, TG, non-HDL-C, VLDL-C și modificări ale HDL-C care au tins să scadă în săptămâna 26 și au revenit la nivelurile inițiale în săptămâna 78.

Efectul Lojuxta asupra morbidității și mortalității de cauză cardiovasculară nu a fost determinat.

Inițial, 93 % din pacienți urmau un tratament cu o statină, 76 % urmau un tratament cu ezetimib, 10 % cu niacină, 3 % cu un chelator de acizi biliari și la 62 % li se aplica afereză. La 15 din 23 de pacienți (65 %) li s-a redus tratamentul hipolipemiant în săptămâna 78, inclusiv reducerile/întreruperile planificate și neplanificate. Afereza a fost întreruptă, în săptămâna 26, la 3 din 13 pacienți care urmau această procedură iar frecvența a fost redusă la 3 dintre pacienți cu menținerea nivelurilor scăzute de LDL-C până în săptămâna 78. Beneficiul clinic al reducerii tratamentului hipolipemiant de fond, inclusiv al aferezei, nu este sigur.

Din cei 23 de pacienți care au ajuns până la final în săptămâna 26, la acel moment 19 (83 %) au avut reduceri ale LDL-C ≥ 25 % cu 8 (35 %) având LDL-C <100 mg/dl și 1 având LDL-C <70 mg/dl.

În acest studiu, 10 pacienți au prezentat creșteri ale AST și/sau ale ALT >3 x LSVN (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6: Cele mai mari rezultate ale analizelor funcționale hepatice după prima doză (studiul principal privind eficacitatea UP1002/AEGR-733-005)

Parametru/Anomalie	N (%)
ALT	
Număr de pacienți cu evaluări	29
>3 până la ≤ 5 x LSVN	6 (20,7)
>5 până la ≤ 10 x LSVN	3 (10,3)
>10 până la ≤ 20 x LSVN	1 (3,4)
>20 x LSVN	0
AST	
Număr de pacienți cu evaluări	29
>3 până la ≤ 5 x LSVN	5 (17,2)
>5 până la ≤ 10 x LSVN	1 (3,4)
>10 până la ≤ 20 x LSVN	0
>20 x LSVN	0

Creșterile ALT și/sau AST >5 x LSVN au fost gestionate prin reducerea dozei sau suspendarea temporară a administrării lomitapidei și toți pacienții au putut să continue tratamentul cu medicamentul studiat. Nu au fost observate creșteri semnificative clinic ale bilirubinemiei sau ale fosfatazei alcaline. Lipidele hepatice au fost determinate prospectiv folosind SRM la toți pacienții eligibili în timpul studiului clinic (Tabelul 7). Datele de la pacienții individuali la care au fost repetate determinările după oprirea tratamentului cu lomitapidă indică faptul că acumularea de lipide hepatice este reversibilă, însă nu se știe dacă rămân sechele din punct de vedere histologic.

Tabelul 7: Modificările maxime absolute ale procentajului lipidelor hepatice (studiul principal privind eficacitatea UP1002/AEGR-733-005)

Creșterea maximă absolută a procentajului lipidelor hepatice	Faza de eficacitate Săptămânile 0-26 N (%)	Faza de siguranță Săptămânile 26-78 N (%)	Întregul studiu Săptămânile 0-78 N (%)
Numărul de pacienți evaluabili	22	22	23
$\leq 5\%$	9 (41)	6 (27)	5 (22)
>5% până la $\leq 10\%$	6 (27)	8 (36)	8 (35)
>10% până la $\leq 15\%$	4 (18)	3 (14)	4 (17)
>15% până la $\leq 20\%$	1 (5)	4 (18)	3 (13)
>20% până la $\leq 25\%$	1 (5)	0	1 (4)
>25%	1 (5)	1 (5)	2 (9)

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Lojuxta la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul HoFH (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea orală absolută a lomitapidei este de 7 %. Absorbția nu este limitată de penetrarea medicamentului prin bariera intestinală, însă este influențată în mare măsură de un efect de prim pasaj hepatic extins. Concentrațiile plasmatice maxime de lomitapidă au fost atinse la 4-8 ore după administrarea orală. Farmacocinetica lomitapidei este aproximativ proporțională cu doza pentru dozele orale unice în intervalul terapeutic. Dozele mai mari de 60 mg sugerează o tendință de nelinearitate și nu sunt recomandate.

La dozarea multiplă, C_{max} și ASC au crescut aproximativ proporțional cu doza de lomitapidă. C_{max} și ASC au crescut fie după o masă bogată în lipide (77 % și respectiv 58 %), fie după o masă săracă în lipide (70 % și respectiv 28 %). Acumularea lomitapidei în plasmă a fost în concordanță cu cea preconizată după o doză unică care a urmat administrării orale, o dată pe zi, mai mari de 25 mg timp de până la 4 săptămâni. Variabilitatea interindividuală a ASC-ului lomitapidei a fost de aproximativ 50 %.

La starea de echilibru, acumularea lomitapidei a fost de 2,7 la 25 mg și de 3,9 la 50 mg.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul distribuției de lomitapidă a fost mare (în medie=1 200 litri) în pofida unui grad mare (>99,8 %) al legării de proteinele plasmatice. În studiile pe animale, lomitapida s-a acumulat în concentrații mari (200 de ori) în ficat.

Metabolizare

Lomitapida este intens metabolizată, în special de CYP3A4. Izoformele CYP 2E1, 1A2, 2B6, 2C8 și 2C19 sunt implicate într-o mai mică măsură, iar izoformele 2D6 și 2C9 nu sunt implicate în metabolizarea lomitapidei.

Eliminare

După administrarea unei doze sub formă de soluție orală marcată radioactiv la subiecți sănătoși, 93% din doza administrată s-a regăsit în urină și în materiile fecale. Aproximativ 33% din radioactivitate a fost excretată în urină sub formă de metaboliți. Restul a fost excretat în materiile fecale, în principal sub formă de metaboliți oxidați. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al lomitapidei a fost de aproximativ 29 de ore.

Grupe speciale de pacienți

Datele din studiul clinic pivot au fost analizate din punct de vedere al impactului covariatelor potențiale asupra expunerii lomitapidei. Dintre parametrii examinați [rasă, indice al masei corporale (IMC), sex, greutate, vârstă], numai IMC a putut fi clasificat drept covariată potențială.

Vârstă și sex

Nu a existat niciun efect relevant clinic al vârstei (18-64 ani) sau al sexului asupra farmacocineticii lomitapidei.

Rasă

Nu este necesară adaptarea dozei la pacienții albi sau latino-americani. Nu există suficiente informații pentru a determina dacă Lojuxta necesită adaptarea dozei la alte rase. Totuși, deoarece medicamentul este administrat în doze crescătoare în concordanță cu siguranța și tolerabilitatea fiecărui pacient în parte, nu se recomandă nicio adaptare a schemei de dozare în funcție de rasă.

Insuficiență renală

La populația cu insuficiență renală, lomitapida a fost studiată numai la pacienți cu insuficiență renală în stadiu terminal (IRST). Un studiu farmacocinetic la pacienți cu IRST cărora li se efectua dializă a demonstrat o creștere cu 36 % a concentrației plasmatice medii de lomitapidă comparativ cu subiecții sănătoși din grupul de control. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminală al lomitapidei nu a fost afectat.

Insuficiență hepatică

A fost efectuat un studiu deschis, cu doză unică, pentru a evalua farmacocinetica lomitapidei 60 mg la voluntari sănătoși cu funcție hepatică normală, în comparație cu pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) și moderată (Child-Pugh B). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, ASC-ul și C_{max} ale lomitapidei au fost mai mari cu 164 % și respectiv cu 361 %, comparativ cu voluntarii sănătoși. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, ASC-ul și C_{max} ale lomitapidei au fost mai mari cu 47 % și respectiv cu 4 %, în comparație cu voluntarii sănătoși. Lojuxta nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh 10-15).

Copii și adolescenți

Lojuxta nu a fost studiată la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

Pacienți vârstnici

Lojuxta nu a fost studiată la pacienți cu vârsta de 65 de ani sau peste.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile toxicologice cu doză orală repetată la rozătoare și câni, principalele rezultate legate de medicament au fost acumularea de lipide în intestinul subțire și/sau ficat asociate cu scăderea nivelurilor colesterolului și/sau ale trigliceridelor serice. Aceste modificări sunt secundare mecanismului de acțiune al lomitapidei. Alte modificări legate de ficat în studiile de toxicitate cu doză repetată la șobolani și câni au inclus creșterea aminotransferazelor serice, inflamație subcutată (numai la șobolani) și necroză uniceulară. Într-un studiu cu doză repetată, cu durată de 1 an, la câni, nu au existat modificări microscopice în ficat, deși AST-ul seric a crescut ușor la femele.

Histiocitoza pulmonară a fost observată la rozătoare. Scăderea parametrilor eritrocitari, precum și poikilocitoză și/sau anisocitoză au fost observate la câni. Toxicitatea la nivel testicular a fost observată la câni la de 205 ori expunerea la om (ASC) de 60 mg, în cadrul unui studiu cu durată de 6 luni. Nu au fost observate reacții adverse asupra testiculelor în cadrul unui studiu cu durată de 1 an, la câni, la de 64 de ori expunerea la om de 60 mg.

În cadrul unui studiu de carcinogenitate alimentară la șoareci, lomitapida a fost administrată timp de până la 104 săptămâni la doze cuprinse între 0,3 și 45 mg/kg/zi. Au existat creșteri semnificative din punct de vedere statistic ale incidenței adenoamelor și carcinoamelor hepatice la doze $\geq 1,5$ mg/kg/zi la masculi (≥ 2 ori expunerea la om de 60 mg zilnic pe baza ASC) și $\geq 7,5$ mg/kg/zi la femele (≥ 9 ori expunerea la om de 60 mg zilnic pe baza ASC). Incidența carcinoamelor intestinului subțire și/sau a adenoamelor și carcinoamelor combinate (tumori rare la șoareci) a crescut semnificativ la doze ≥ 15 mg/kg/zi la masculi (≥ 26 de ori expunerea la om de 60 mg zilnic pe baza ASC) și ≥ 15 mg/kg/zi la femele (≥ 22 de ori expunerea la om de 60 mg zilnic pe baza ASC).

În cadrul unui studiu de carcinogenitate orală la șobolani, lomitapida a fost administrată timp de până la 99 de săptămâni, la doze de până la 7,5 mg/kg/zi la masculi și de 2,0 mg/kg/zi la femele. Fibroza hepatică focală a fost observată la masculi și la femele, iar degenerarea chistică hepatică a fost observată numai la masculi. La masculii tratați cu doze mari, s-a observat o incidență crescută a adenomului celulelor acinare pancreatice la de 6 ori expunerea la om de 60 mg pe baza ASC.

Lomitapida nu a fost mutagenă sau genotoxică în cadrul unei serii de studii *in vitro* și *in vivo*.

Lomitapida nu a avut efecte asupra funcției de reproducere la șobolani femele la doze de până la 1 mg/kg sau la șobolani masculi la doze de până la 5 mg/kg. Expunerile sistemice la lomitapidă la aceste doze s-au stabilit a fi de 4 ori mai mari (la femele) și de 5 ori mai mari (la masculi) decât expunerea la om de 60 mg pe baza ASC.

Lomitapida a fost teratogenă la șobolan în absența toxicității materne la o expunere (ASC) stabilită a fi dublă față de cea la om de 60 mg. Nu au existat dovezi de toxicitate embrio-fetală la iepuri la de 3 ori doza maximă recomandată la om (DMRO) de 60 mg pe baza suprafeței corporale. Toxicitatea embrio-fetală a fost observată la iepuri în absența toxicității materne la $\geq 6,5$ ori DMRO. La dihori, lomitapida a fost atât toxică pentru mamă, cât și teratogenă la < 1 dată DMRO.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Amidon pregelatinizat (porumb)
Amidonglicolat de sodiu
Celuloză microcristalină
Lactoză monohidrat
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)

Cerneală de inscripționare

Shellac
Oxid negru de fer (E172)
Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEID) prevăzut cu sigiliu cu inducție din poliester/fole de aluminiu/carton și capac din polipropilenă cu filet.

Dimensiunile ambalajului:
28 de capsule

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Lakeside House
1 Furzeground Way
Stockley Park East
Uxbridge UB11 1BD
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/851/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 31 iulie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate referitoare la acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lojuxta 20 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține mesilat de lomitapidă, echivalent cu lomitapidă 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține 129,89 mg de lactoză (sub formă de monohidrat) (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule.

Capsula are capac alb/corp alb și dimensiunea de 19,4 mm, având imprimate cu cerneală neagră „20 mg” pe corp și „A733” pe capac.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Lojuxta este indicat ca adjuvant pentru un regim alimentar hipolipidic și pentru alte medicamente hipolipemice, cu sau fără afereza lipoproteinei cu densitate mică (LDL), la pacienți adulți cu hipercolesterolemie familială homozigotă (HoFH).

Trebuie obținută confirmarea genetică a HoFH când este posibil. Trebuie excluse alte forme ale hiperlipoproteinemiei primare și alte cauze secundare ale hipercolesterolemiei (de exemplu, sindrom nefrotic, hipotiroidism).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Lojuxta trebuie inițiat și monitorizat numai de către un medic cu experiență în tratarea tulburărilor lipidice.

Doze

Doza inițială recomandată este de 5 mg o dată pe zi. După 2 săptămâni, pe baza unei siguranțe și tolerabilități acceptabile, doza poate fi mărită la 10 mg, iar apoi, la intervale de minimum 4 săptămâni, la 20 mg, 40 mg și până la doza maximă recomandată de 60 mg (vezi pct. 4.8).

Doza trebuie mărită gradat pentru a reduce la minimum incidența și severitatea reacțiilor adverse gastro-intestinale și creșterea valorilor aminotransferazei.

Administrarea împreună cu alimente poate mări expunerea la Lojuxta. Lojuxta trebuie luată pe stomacul gol, la cel puțin 2 ore după masa de seară, deoarece conținutul lipidic al unei mese recente poate avea un efect negativ asupra tolerabilității gastro-intestinale.

Apariția și severitatea reacțiilor adverse gastro-intestinale asociate cu utilizarea Lojuxta scad în prezența unui regim alimentar hipolipidic. Înainte de inițierea tratamentului cu Lojuxta, pacienții trebuie să urmeze un regim alimentar care să furnizeze mai puțin de 20% din energie din lipide, iar acest regim alimentar trebuie continuat pe durata tratamentului. Trebuie oferite recomandări privind regimul alimentar.

Pacienții trebuie să evite consumul de suc de grepfrut (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Pentru pacienții tratați cu doză de întreținere stabilă de Lojuxta cărora li se administrează atorvastatină, fie:

- administrați separat dozele medicamentelor la interval de 12 ore.

SAU

- reduceți la jumătate doza de Lojuxta.

Pacienții tratați cu 5 mg trebuie să rămână la 5 mg.

Ulterior poate fi avută în vedere modificarea atentă a dozei în funcție de răspunsul LDL-C și de siguranță/tolerabilitate. La întreruperea administrării atorvastatinei, doza de Lojuxta trebuie mărită în funcție de răspunsul LDL-C și de siguranță/tolerabilitate.

Pentru pacienții tratați cu o doză de întreținere stabilă de Lojuxta cărora li se administrează orice alt inhibitor slab al CYP3A4, administrați separat dozele medicamentelor (Lojuxta și inhibitorul slab al CYP3A4) la interval de 12 ore.

Aveți în vedere limitarea dozei maxime de Lojuxta în funcție de răspunsul LDL-C dorit.

Sunt necesare precauții suplimentare dacă se administrează mai mult de un inhibitor slab al CYP3A4 în asocieră cu Lojuxta.

Pe baza observațiilor din studiile clinice privind scăderea nivelurilor acizilor grași esențiali și a celor ale vitaminei E, pacienții trebuie să ia zilnic suplimente alimentare care să asigure un aport de 400 UI de vitamina E și aproximativ 200 mg de acid linoleic, 110 mg acid eicosapentaenoic (EPA), 210 mg acid alfa linolenic (ALA) și 80 mg acid docosahexaenoic (DHA) pe zi, pe toată durata tratamentului cu Lojuxta.

Pacienți vârstnici

Există o experiență limitată cu privire la utilizarea Lojuxta la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste. Prin urmare, trebuie acordată o atenție specială la acești pacienți.

Întrucât schema de tratament recomandată presupune pornirea de la limita inferioară a intervalului de dozare și creșterea prudentă în funcție de tolerabilitatea individuală a pacientului, nu se recomandă o adaptare a schemei de tratament pentru vârstnici.

Insuficiență hepatică

Lojuxta este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, inclusiv la pacienții cu teste anormale, persistente și inexplicabile, ale funcției hepatice. (vezi pct. 5.2).

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) nu trebuie să depășească 40 mg zilnic.

Insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de dializă nu trebuie să depășească 40 mg zilnic (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Lojuxta la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu a fost stabilită și, prin urmare, este contraindicată utilizarea acestui medicament la copii și adolescenți. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă și cei cu teste anormale, persistente și inexplicabile ale funcției hepatice.
- Pacienți cunoscuți cu boală intestinală semnificativă sau cronică, cum sunt boala inflamatorie intestinală sau malabsorbția.
- Administrarea concomitentă a >40 mg de simvastatină (vezi pct. 4.5).
- Utilizarea concomitentă a Lojuxta cu inhibitori puternici sau moderați ai citocromului P450 (CYP) 3A4 [de exemplu, antifungice azolice cum sunt itraconazol, fluconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol; antibiotice macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina; antibiotice ketolide cum este telitromicina; inhibitori ai proteazei HIV; blocantele canalelor de calciu diltiazem și verapamil și antiaritmicii dronedaronă (vezi pct. 4.5)].
- Sarcina (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Anomalii ale enzimelor hepatice și monitorizarea funcției hepatice

Lomitapida poate produce creșteri ale valorii alanin-aminotransferazei [ALT] și ale aspartat-aminotransferazei [AST] și steatoză hepatică. Nu se cunoaște măsura în care steatoza hepatică asociată lomitapidei favorizează creșterea valorilor aminotransferazei. Deși nu au fost raportate cazuri de disfuncție hepatică [valori crescute ale aminotransferazei asociate cu creșterea bilirubinemiei sau a valorii raportului normalizat internațional (INR, International Normalized Ratio)] sau cu insuficiență hepatică, există motive de îngrijorare cu privire la faptul că lomitapida ar putea induce steatohepatita care, în decurs de câțiva ani, poate evolua la ciroză. Ar fi fost puțin probabil ca studiile clinice care susțin siguranța și eficacitatea lomitapidei în HoFH să detecteze acest rezultat advers, date fiind dimensiunile și durata acestora.

Creșterea valorilor aminotransferazelor (ALT și/sau AST) este asociată cu lomitapida (vezi pct. 5.1). Nu au existat creșteri concomitente sau ulterioare semnificative clinic ale bilirubinei serice, ale INR sau ale fosfatazei alcaline. Modificările enzimelor hepatice apar cel mai adesea în timpul creșterii dozei, însă pot apărea oricând în timpul tratamentului.

Monitorizarea testelor funcției hepatice

Înainte de inițierea tratamentului cu Lojuxta, se determină ALT, AST, fosfataza alcalină, bilirubina totală, gamma-glutamil transferaza (gamma-GT) și albumina serică. Medicamentul este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă și la cei cu teste anormale, persistente și inexplicabile, ale funcției hepatice. În cazul în care valorile inițiale ale testelor hepatice sunt anormale, trebuie să aveți în vedere inițierea administrării medicamentului după investigarea adecvată efectuată

de un gastroenterolog și după ce se găsește o explicație pentru valorile anormale inițiale sau după ce acestea se remit.

În timpul primului an, se măsoară valorile testelor hepatice (cel puțin ALT și AST) înainte de fiecare creștere a dozei sau lunar, oricare dintre aceste situații survine mai întâi. După primul an, se realizează aceste teste cel puțin o dată la 3 luni și înainte de orice creștere a dozei. Reduceți doza de Lojuxta dacă se observă creșteri ale valorilor aminotransferazei și opriți tratamentul în cazul creșterilor persistente sau semnificative clinic (pentru recomandări specifice vezi Tabelul 1).

Modificarea dozei pe baza creșterii valorilor aminotransferazelor hepatice

Tabelul 1 centralizează recomandările pentru adaptarea dozei și pentru monitorizarea pacienților care prezintă valori crescute ale aminotransferazei în timpul tratamentului cu Lojuxta.

Tabelul 1: Adaptarea dozei și monitorizarea pacienților cu valori crescute ale aminotransferazelor

ALT sau AST	Recomandări pentru tratament și monitorizare*
$\geq 3x$ și $< 5x$ Limita superioară a valorilor normale (LSVN)	<ul style="list-style-type: none">• Confirmați creșterea prin repetarea determinării după o săptămână.• Dacă aceasta se confirmă, reduceți doza și efectuați teste hepatice suplimentare (cum sunt fosfataza alcalină, bilirubina totală și INR) în cazul în care acestea nu au fost determinate deja.• Repetați testele săptămânal și opriți administrarea dacă există semne anormale privind funcția hepatică (creșterea bilirubinemiei sau a INR), dacă nivelurile aminotransferazei depășesc de $5x$ LSVN sau dacă nivelurile aminotransferazei nu scad sub de $3x$ LSVN în decurs de aproximativ 4 săptămâni. Îndrumați pacienții cu creșteri persistente ale aminotransferazei $> 3x$ LSVN către un gastroenterolog pentru investigații suplimentare.• Dacă reluați administrarea Lojuxta după ce nivelurile aminotransferazei au remis până la $< 3x$ LSVN, trebuie să aveți în vedere reducerea dozei și monitorizarea mai frecventă a testelor hepatice.
$\geq 5x$ LSVN	<ul style="list-style-type: none">• Opriți administrarea și efectuați teste hepatice suplimentare (cum sunt fosfataza alcalină, bilirubina totală și INR) în cazul în care nu au fost determinate deja. Dacă nivelurile aminotransferazei nu scad sub de $3x$ LSVN în decurs de aproximativ 4 săptămâni, îndrumați pacientul către un gastroenterolog pentru investigații suplimentare.• Dacă reluați administrarea Lojuxta după ce nivelurile aminotransferazei au remis $< 3x$ LSVN, reduceți doza și monitorizați mai frecvent testele hepatice.

*Recomandări bazate pe o LSVN de aproximativ 30-40 unități internaționale/l.

În cazul în care creșterea valorilor aminotransferazei este însoțită de simptome clinice de afectare hepatică (cum sunt greață, vărsături, durere abdominală, febră, icter, letargie, simptome asemănătoare gripei), creșteri ale bilirubinemiei $\geq 2x$ LSVN sau afecțiune hepatică activă, întrerupeți tratamentul cu Lojuxta și îndrumați pacientul către un gastroenterolog pentru investigații suplimentare.

Reluarea tratamentului poate fi avută în vedere dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile asociate cu afecțiunea hepatică potențială.

Steatoza hepatică și riscul de afecțiune hepatică evolutivă

În concordanță cu mecanismul de acțiune al lomitapidei, majoritatea pacienților tratați au prezentat creșteri ale conținutului de lipide de la nivel hepatic. Într-un studiu deschis de fază 3, 18 din 23 de

pacienți cu HoFH au dezvoltat steatoză hepatică (lipide hepatice >5,56 %) astfel cum s-a determinat prin spectroscopie prin rezonanță magnetică nucleară (SRM) (vezi pct. 5.1). Creșterea mediană absolută a lipidelor hepatice a fost de 6% atât după 26 de săptămâni, cât și după 78 de săptămâni de tratament, de la 1% la valoarea inițială, determinată prin SRM. Steatoza hepatică reprezintă un factor de risc pentru afecțiunea hepatică evolutivă, inclusiv pentru steatohepatită și pentru ciroză. Nu sunt cunoscute consecințele pe termen lung ale steatozei hepatice asociate tratamentului cu Lojuxta. Datele clinice sugerează că acumularea de lipide hepatice este reversibilă după oprirea tratamentului cu Lojuxta, însă nu este cunoscut dacă rămân sechele histologice, mai ales după administrare îndelungată.

Monitorizarea pentru dovezi de afecțiune hepatică evolutivă.

Trebuie efectuat un screening regulat pentru steatohepatită/fibroză, la momentul inițial și anual prin următoarele evaluări imagistice și ale bioindicatorilor:

- Imagistică pentru elasticitatea țesuturilor, de exemplu, Fibroscan, elastografie ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse, imagistică prin impulsul de difuziune a forței acustice) sau elastografie prin rezonanță magnetică (RM)
- Gamma-GT și albumina serică pentru detectarea posibilei afectări hepatice
- Cel puțin un marker din fiecare dintre următoarele categorii:
 - proteina C reactivă cu sensibilitate ridicată (hs-CRP), viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), CK-18 Fragment, NashTest (inflamarea ficatului)
 - testul amplificat pentru fibroză hepatică (Enhanced Liver Fibrosis) (ELF), Fibrometer, raportul AST/ALT, scorul Fib-4, Fibrotest (fibroză hepatică)

Realizarea acestor analize și interpretarea lor trebuie să implice colaborarea dintre medicul curant și gastroenterolog. Pacienții cu rezultate care sugerează prezența steatohepatitei sau a fibrozei trebuie avuți în vedere pentru biopsia hepatică.

Dacă un pacient are steatohepatită sau fibroză dovedită pe cale biopsică, trebuie reevaluat raportul beneficiu-risc și, dacă este necesar, tratamentul trebuie oprit.

Deshidratare

După punerea pe piață a medicamentului au fost raportate cazuri de deshidratare și spitalizare la pacienții tratați cu lomitapidă. Pacienții tratați cu lomitapidă trebuie avertizați în privința riscului posibil de deshidratare în asociere cu reacții adverse gastro-intestinale și trebuie să li se recomande să ia măsuri de precauție pentru a evita depleția hidrică.

Utilizarea concomitentă de inhibitori CYP3A4

Lomitapida pare a fi un substrat sensibil pentru metabolismul CYP3A4. Inhibitorii CYP3A4 măresc expunerea la lomitapidă, inhibitorii puternici mărind expunerea de aproximativ 27 de ori. Este contraindicată utilizarea concomitentă de inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4 cu Lojuxta (vezi pct. 4.3). În studiile clinice cu lomitapidă, un pacient cu HoFH a prezentat creșterea apreciabilă a valorilor aminotransferazei (ALT 24x LSVN, AST 13x LSVN) într-un interval de câteva zile de la inițierea administrării claritromicinei, un inhibitor puternic al CYP3A4. Dacă tratamentul cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4 nu poate fi evitat, administrarea Lojuxta trebuie oprită în cursul tratamentului.

Este de așteptat ca inhibitorii slabi ai CYP3A4 să mărească expunerea la lomitapidă când sunt administrați simultan. Atunci când este administrată cu atorvastatină, doza de Lojuxta trebuie fie administrată separat la interval de 12 ore, fie redusă la jumătate (vezi pct. 4.2). Doza de Lojuxta trebuie administrată la interval de 12 ore de orice alt inhibitor slab al CYP3A4.

Utilizarea concomitentă de inductori CYP3A4

Ar fi de așteptat ca medicamentele care induc CYP3A4 să mărească viteza și gradul de metabolizare a lomitapidei. Inductorii CYP3A4 își exercită efectul într-un mod dependent de timp și este posibil ca, după introducerea tratamentului, să dureze cel puțin 2 săptămâni pentru atingerea efectului maxim. Dimpotrivă, la încetarea tratamentului, inducția CYP3A4 poate necesita cel puțin 2 săptămâni pentru a scădea.

Administrarea concomitentă a unui inductor CYP3A4 ar trebui să reducă efectul Lojuxta. Este posibil ca impactul asupra eficacității să fie variabil. Când se administrează concomitent inductori CYP3A4 (adică aminoglutetimidă, nafcilină, inhibitori nonnucleozidici de reverstranscriptază, fenobarbital, rifampicină, carbamazepină, pioglitazonă, glucocorticoizi, modafinil și fenitoină) cu Lojuxta, trebuie avută în vedere posibilitatea unei interacțiuni medicamentoase care afectează eficacitatea. Trebuie evitată utilizarea sunătoarei (*Hypericum perforatum*) în asociere cu Lojuxta.

Se recomandă creșterea frecvenței evaluării LDL-C în timpul unei astfel de utilizări concomitente și să fie avută în vedere creșterea dozei de Lojuxta pentru a se asigura nivelul dorit de eficacitate în cazul în care inductorul CYP3A4 este destinat utilizării cronice. La întreruperea inductorului CYP3A4, trebuie avută în vedere posibilitatea de creștere a expunerii și poate fi necesară o reducere a dozei de Lojuxta.

Utilizarea concomitentă de inhibitori de HMG-CoA reductază („statine”)

Lomitapida mărește concentrațiile plasmatice ale statinelor. Pacienții cărora li se administrează Lojuxta ca medicație adjuvantă la tratamentul cu o statină trebuie monitorizați pentru evenimentele adverse asociate cu utilizarea dozelor mari de statine. Statinele pot produce ocazional miopatie. În cazuri rare, miopia poate lua forma rabdomiolizei cu sau fără insuficiență renală acută secundară mioglobinuriei și poate avea evoluție letală. Toți pacienții cărora pe lângă o statină li se administrează Lojuxta trebuie să fie informați cu privire la riscul potențial crescut de miopatie și trebuie să li se spună să raporteze imediat orice durere musculară inexplicabilă, sensibilitate la palpare sau slăbiciune. Nu trebuie utilizate doze de simvastatină >40 mg în asociere cu Lojuxta (vezi pct. 4.3).

Suc de grepfrut

Sucul de grepfrut trebuie eliminat din alimentație cât timp pacienții sunt tratați cu Lojuxta.

Riscul de coagulare la doze mai mici sau mai mari decât cele terapeutice în asociere cu anticoagulante pe bază de cumarină

Lomitapida mărește concentrațiile plasmatice ale warfarinei. Creșterea dozei de Lojuxta poate determina anticoagulare mai mare decât nivelul terapeutic, iar scăderea dozei poate determina anticoagulare mai mică decât nivelul terapeutic. Dificultatea în controlarea INR a contribuit la întreruperea timpurie a studiului de fază 3 pentru unul din cinci dintre pacienții cărora li se administra concomitent warfarină. Pacienților cărora li se administrează warfarină trebuie să li se monitorizeze în mod regulat INR-ul, mai ales după orice modificare a dozei de Lojuxta. Doza de warfarină trebuie adaptată astfel cum este indicat din punct de vedere clinic.

Consumul de alcool etilic

Alcoolul etilic poate mări nivelurile lipidelor hepatice și poate induce sau exacerba leziuni hepatice. În studiul de fază 3, 3 din 4 pacienți cu creșteri ale ALT >5x LSVN au raportat un consum de alcool etilic peste limitele recomandate în protocol. Este contraindicat consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu Lojuxta.

Agenti hepatotoxici

Este necesară precauție când Lojuxta este utilizată în asociere cu alte medicamente cunoscute ca având potențial de hepatotoxicitate, cum sunt isotretinoină, amiodaronă, acetaminofen (>4 g/zi timp de

≥3 zile/săptămână), metotrexat, tetraciline și tamoxifen. Nu se cunoaște efectul administrării concomitente a Lojuxta cu alte medicamente hepatotoxice. Poate fi justificată monitorizarea mai frecventă a analizelor hepatice.

Absorbția redusă a vitaminelor liposolubile și a acizilor grași în ser

Dat fiind mecanismul de acțiune al lomitapidei în intestinul subțire, acesta poate reduce absorbția nutrienților liposolubili. În studiul de fază 3, pacienților li s-au administrat zilnic suplimente alimentare cu vitamina E, acid linoleic, ALA, EPA și DHA. În acest studiu, nivelurile medii serice ale vitaminei E, ALA, acidului linoleic, EPA, DHA și ale acidului arahidonic au scăzut de la momentul inițial până în săptămâna 26, însă s-au menținut peste limita inferioară a intervalului de referință. Consecințele clinice adverse ale acestor reduceri nu au fost observate în asociere cu tratamentul cu lomitapidă de până la 78 de săptămâni. Pacienții tratați cu Lojuxta trebuie să ia zilnic suplimente care conțin 400 unități internaționale de vitamina E și aproximativ 200 mg de acid linoleic, 210 mg ALA, 110 mg EPA și 80 mg DHA.

Măsuri contraceptive la femeile cu potențial fertil

Înainte de inițierea tratamentului la femeile *cu potențial fertil*, trebuie oferite recomandări adecvate privind metode contraceptive eficiente și trebuie inițiate măsuri contraceptive eficiente. Pacientele care iau contraceptive orale pe bază de estrogeni trebuie informate cu privire la posibila pierdere a eficacității acestora din cauza diareii și/sau vărsăturilor (vezi pct. 4.5). Contraceptivele orale care conțin estrogeni sunt inhibitori slabi ai CYP3A4 (vezi pct. 4.2).

Pacientele trebuie informate să contacteze imediat medicul curant și să oprească administrarea Lojuxta dacă rămân gravide (vezi pct. 4.6).

Lactoză

Lojuxta conține lactoză și prin urmare nu trebuie administrat pacienților cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra Lojuxta și alte forme de interacțiune

Tabelul 2: Interacțiuni între Lojuxta și alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente	Efectele asupra nivelurilor de lomitapidă	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Lojuxta
Inhibitori ai CYP3A4	Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată concomitent cu ketoconazol 200 mg, un inhibitor puternic al CYP3A4, de două ori pe zi, ASC-ul lomitapidei a crescut de aproximativ 27 de ori, iar C_{max} a crescut de aproximativ 15 ori. Nu au fost studiate interacțiunile dintre inhibitorii moderați ai CYP3A4 și lomitapidă. Se preconizează ca inhibitorii moderați ai CYP3A4 să aibă un impact substanțial asupra farmacocineticii lomitapidei. Pe	Este contraindicată utilizarea inhibitorilor CYP3A4 puternici sau moderați în asociere cu Lojuxta. Dacă nu poate fi evitat tratamentul cu antifungice azolice (de exemplu, itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol), cu antiaritmicii dronedaronă, cu antibiotice macrolide (de exemplu, eritromicină, claritromicină), cu antibiotice ketolide (de exemplu, telitromicină), cu inhibitori ai proteazei HIV și cu blocantele canalelor de calciu diltiazem și verapamil, terapia cu Lojuxta trebuie întreruptă în timpul tratamentului (vezi pct. 4.3 și 4.4). Sucul de grepfrut este un inhibitor

Medicamente	Efectele asupra nivelurilor de lomitapidă	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Lojuxta
	<p>baza rezultatelor din studiul cu inhibitorul puternic CYP3A4, ketoconazol, și a datelor istorice pentru modelul de test CYP3A4 cu midazolam, se preconizează ca utilizarea concomitentă a inhibitorilor moderați ai CYP3A4 să crească expunerea la lomitapidă de 4-10 ori.</p> <p>Este de așteptat ca inhibitorii slabi ai CYP3A4 să mărească expunerea la lomitapidă atunci când sunt administrați concomitent.</p> <p>Atunci când lomitapida 20 mg a fost administrată concomitent cu atorvastatina, un inhibitor slab al CYP3A4, ASC-ul și C_{max} ale lomitapidei au crescut de aproximativ 2 ori. Când doza de lomitapidă a fost luată la interval de 12 ore de atorvastatină, nu a fost observată nicio creștere semnificativă clinic a expunerii la lomitapidă.</p> <p>Atunci când lomitapida 20 mg a fost administrată concomitent sau la interval de 12 ore cu etinilestradiol/norgestimat, un inhibitor slab al CYP3A4, nu a fost observată nicio creștere semnificativă clinic a expunerii la lomitapidă.</p>	<p>moderat al CYP3A4 și se preconizează să crească în mod substanțial expunerea la lomitapidă. Pacienții care iau Lojuxta trebuie să evite consumul de suc de grepfrut. Atunci când este administrată cu atorvastatina, doza de Lojuxta trebuie administrată separat la interval de 12 ore sau trebuie redusă la jumătate (vezi pct. 4.2). Doza de Lojuxta trebuie administrată separat la interval de 12 ore de orice alți inhibitori slabi ai CYP3A4 utilizați concomitent. Exemplele de inhibitori slabi ai CYP3A4 includ: alprazolam, amidaronă, amlodipină, atorvastatină, azitromicină, bicalutamidă, cilostazol, cimetidină, ciclosporină, clotrimazol, fluoxetină, fluvoxamină, fosaprepitant, ginkgo, <i>Hydrastis canadensis</i>, izoniazidă, ivacaftor, lacidipină, lapatinib, linagliptin, nilotinib, contraceptive orale care conțin estrogeni, pazopanib, ulei de mentă, propiverină, ranitidină, ranolazină, roxitromicină, portocale amare, tacrolimus, ticagrelor, și tolvaptan. Această listă nu are caracter exhaustiv, iar medicii care prescriu medicamente trebuie să verifice informațiile privind prescrierea medicamentelor care urmează a fi administrate în asociere cu Lojuxta pentru potențialele interacțiuni mediate de CYP3A4.</p> <p>Nu a fost testat efectul administrării a mai mult de un inhibitor slab al CYP3A4, însă efectul asupra expunerii la lomitapidă se preconizează a fi mai mare decât în cazul administrării concomitente a inhibitorilor individuali în asociere cu lomitapidă.</p> <p>Sunt necesare precauții suplimentare dacă se administrează mai mult de un inhibitor slab al CYP3A4 în asociere cu Lojuxta.</p>
Inductori ai CYP3A4	<p>Ar fi de așteptat ca medicamentele care induc CYP3A4 să mărească viteza și gradul de metabolizare a lomitapidei. În consecință, aceasta ar trebui să reducă efectul lomitapidei. Impactul asupra eficacității este posibil să fie variabil.</p>	<p>Atunci când se administrează concomitent inductori CYP3A4 (adică aminoglutetimidă, nafcilin, inhibitori nonnucleozidici de reverstranscriptază, fenobarbital, rifampicină, carbamazepină, pioglitazonă, sunătoare, glucocorticoizi, modafinil și fenitoină) cu Lojuxta, trebuie avută în vedere posibilitatea unei interacțiuni medicamentoase care afectează eficacitatea. Se recomandă</p>

Medicamente	Efectele asupra nivelurilor de lomitapidă	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Lojuxta
		creșterea frecvenței evaluării LDL-C în timpul unei astfel de utilizări concomitente și să se ia în considerare creșterea dozei de Lojuxta pentru a se asigura nivelul dorit de eficacitate în cazul în care inductorul CYP3A4 este destinat utilizării cronice.
Chelatori de acizi biliari	Lomitapida nu a fost testată pentru interacțiuni cu chelatorii de acizi biliari (rășini precum colesvelamul și colestiramina).	Deoarece chelatorii de acizi biliari pot interfera cu absorbția medicamentelor administrate oral, chelatorii de acizi biliari trebuie luați cu cel puțin 4 ore înainte sau la cel puțin 4 ore după Lojuxta.

Efectele lomitapidei asupra altor medicamente

Inhibitori de HMG-CoA reductază („statine”): Lomitapida mărește concentrațiile plasmatice ale statinelor. Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată la starea de echilibru înainte de simvastatină 40 mg, ASC-ul și C_{max} ale simvastatinei acide au crescut cu 68 % și respectiv 57 %. Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată la starea de echilibru înainte de atorvastatină 20 mg, ASC-ul și C_{max} ale atorvastatinei acide au crescut cu 52 % și respectiv 63 %. Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată la starea de echilibru înainte de rosuvastatină 20 mg, T_{max} al rosuvastatinei a crescut de la 1 la 4 ore, ASC-ul a crescut cu 32%, iar C_{max} acesteia a rămas neschimbată. Riscul de miopatie asociat cu simvastatina este dependent de doză. Este contraindicată utilizarea Lojuxta la pacienții tratați cu doze mari de simvastatină (>40 mg) (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Anticoagulante cumarinice: Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată la starea de echilibru și la 6 zile după administrarea warfarinei 10 mg, INR a crescut de 1,26 ori. ASC pentru R(+) warfarină și pentru S(-) warfarină a crescut cu 25 % și respectiv 30 %. C_{max} pentru R(+) warfarină și pentru S(-) warfarină a crescut cu 14 % și respectiv 15 %. La pacienții care iau concomitent cumarine (cum este warfarina) și Lojuxta, INR trebuie determinat înainte de a începe tratamentul cu Lojuxta și trebuie monitorizat regulat împreună cu doza de cumarine adaptată cât timp este indicat clinic (vezi pct. 4.4).

Fenofibrat, niacină și ezetimib: Atunci când lomitapida a fost administrată la starea de echilibru înainte de administrarea fenofibratului micronizat 145 mg, niacinei cu eliberare prelungită 1 000 mg sau a ezetimibului 10 mg, la niciunul din aceste medicamente nu s-au observat efecte semnificative clinic asupra expunerii. Nu sunt necesare adaptări ale dozei când sunt administrate în asociere cu Lojuxta.

Contraceptive orale: Atunci când lomitapida 50 mg a fost administrată la starea de echilibru împreună cu un contraceptiv oral pe bază de estrogeni, nu au fost observate efecte semnificative clinic și nici efecte semnificative statistic asupra farmacocineticii componentelor contraceptivului oral (etinilestradiol și 17-deacetyl norgestimat, metabolitul norgestimatului). Nu se anticipează ca lomitapida să influențeze direct eficacitatea contraceptivelor orale pe bază de estrogeni; diareea și vărsăturile pot reduce însă absorbția hormonului. În cazuri de diaree prelungită sau severă și/sau vărsături care durează mai mult de 2 zile, trebuie utilizate măsuri contraceptive suplimentare timp de 7 zile după ce simptomele s-au remis.

Substraturi P-gp: Lomitapida inhibă P-gp *in vitro* și poate mări absorbția substraturilor P-gp. Administrarea concomitentă a Lojuxta cu substraturi P-gp (cum sunt aliskiren, ambrisentan, colchicină, dabigatran etexilat, digoxină, everolimus, fexofenadină, imatinib, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazol, ranolazină, saxagliptină, sirolimus, sitagliptină, talinolol, tolvaptan, topotecan) poate mări absorbția substraturilor P-gp. Trebuie avută în vedere reducerea dozei de substrat P-gp atunci când este utilizat în asociere cu Lojuxta.

Evaluarea in vitro a interacțiunilor medicamentoase: Lomitapida inhibă CYP3A4. Lomitapida nu induce CYP 1A2, 3A4 sau 2B6 și nu inhibă CYP 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 sau 2E1. Lomitapida nu este un substrat P-gp dar inhibă P-gp. Lomitapida nu inhibă proteina de rezistență la antineoplazice din cancerul de sân (breast cancer resistance protein) (BCRP).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Lojuxta este contraindicat în timpul sarcinii. Nu există date fiabile privind utilizarea medicamentului la femeile gravide. Studiile pe animale au evidențiat efecte toxice asupra dezvoltării (teratogenitate, embriotoxicitate, vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Utilizarea la femei cu potențial fertil

Înainte de începerea tratamentului la femeile cu potențial fertil, trebuie confirmată absența sarcinii, trebuie oferite recomandări adecvate cu privire la metodele contraceptive eficiente și trebuie inițiată utilizarea unei metode contraceptive eficiente. Pacientele care iau contraceptive orale pe bază de estrogeni trebuie informate cu privire la posibila pierdere a eficacității lor din cauza diareei și/sau vărsăturilor. Trebuie utilizate măsuri contraceptive suplimentare până la remisia simptomelor (vezi pct. 4.5).

Alăptarea

Nu este cunoscut dacă lomitapida este excretată în laptele matern. Din cauza posibilității de apariție a reacțiilor adverse, identificate pe baza rezultatelor din studiile cu lomitapidă la animale (vezi pct. 5.3), se recomandă luarea unei decizii fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe administrarea medicamentului, ținând cont de importanța medicamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Nu au fost observate reacții adverse asupra fertilității la șobolani masculi și femele cărora li s-a administrat lomitapidă la expuneri sistemice (ASC) estimate a fi de 4 până la de 5 ori mai mari decât la om la doza maximă recomandată pentru om (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lojuxta poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse în timpul tratamentului au fost valorile anormale ale aminotransferazelor hepatice (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost tulburările gastro-intestinale. Reacțiile adverse gastro-intestinale au fost raportate de 27 (93 %) din 29 de pacienți din studiul clinic de fază 3. Diareea a apărut la 79 % din pacienți, greața la 65 %, dispepsia la 38%, iar vărsăturile la 34 %. Alte reacții raportate la cel puțin 20 % din pacienți sunt durere abdominală, disconfort abdominal, distensie

abdominală, constipație și flatulență. Reacțiile adverse gastro-intestinale au apărut mai frecvent în timpul fazei de creștere a dozei din cadrul studiului și s-au redus odată ce pentru pacienți s-a stabilit doza maximă tolerată de lomitapidă.

Reacțiile adverse gastro-intestinale de intensitate severă au fost raportate de 6 (21 %) din 29 de pacienți din studiul clinic de fază 3, cele mai frecvente fiind diareea (4 pacienți, 14%), vărsăturile (3 pacienți, 10 %) și durere abdominală, distensia abdominală și/sau disconfortul abdominal (2 pacienți, 7 %). Reacțiile gastro-intestinale au contribuit la motivele pentru întreruperea timpurie a studiului pentru 4 (14 %) pacienți.

Reacțiile adverse de intensitate severă raportate cel mai frecvent au fost diaree (4 pacienți, 14 %), vărsături (3 pacienți, 10 %) și distensie abdominală și creșterea ALT (câte 2 pacienți fiecare, 7 %).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvența reacțiilor adverse este definită ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3 enumeră toate reacțiile adverse raportate pentru cei 35 de pacienți tratați în studiul de fază 2 UP1001 și în studiul de fază 3 UP1002/AEGR-733-005 sau în studiul de extensie a acestuia AEGR-733-012.

Tabelul 3: Frecvența reacțiilor adverse la pacienții cu HoFH

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Frecvente	Gastroenterită
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scăderea poftei de mâncare
	Cu frecvență necunoscută	Deshidratare
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli Cefălee Migrenă
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree Greață Vărsături Disconfort abdominal Dispepsie Durere abdominală Dureri în etajul abdominal superior Flatulență Distensie abdominală Constipație
	Frecvente	Gastrită Tenesme rectale Aerofagie Nevoia urgentă de a defeca Erucție Hipermotilitate intestinală Dilatare gastrică Tulburări gastrice Sindrom de reflux gastroesofagian Hemoragie hemoroidală Regurgitare
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Steatoză hepatică Hepatotoxicitate Hepatomegalie

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Echimoze Papule Erupție cutanată tranzitorie eritematoasă Xantom
	Cu frecvență necunoscută	Alopecie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Cu frecvență necunoscută	Mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Oboseală
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Creșterea valorilor serice ale alanin-aminotransferazei Creșterea valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei Scădere ponderală
	Frecvente	Creșterea raportului normalizat internațional Creșterea fosfatazei alcaline sanguine Scăderea kaliemiei Scăderea carotenului Anomalii ale raportului normalizat internațional Valori anormale ale testelor funcției hepatice Timp de protrombină prelungit Creșterea transaminazelor Scăderea vitaminei E Scăderea vitaminei K

Tabelul 4 enumeră toate reacțiile adverse pentru pacienții cărora li s-a administrat lomitapidă în monoterapie (N=291) tratați în studiile de Fază 2 la pacienți cu LDL-C crescut (N=462).

Tabelul 4: Frecvența reacțiilor adverse la pacienții cu LDL-C crescut

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Gastroenterită Infecție gastrointestinală Gripă Rinofaringită Sinuzită
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	Anemie
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Scădere a poftei de mâncare
	Mai puțin frecvente	Deshidratare Creștere a poftei de mâncare
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Parestezie Somnolență
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tumefiere oculară
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Vertij
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Leziuni faringiene Sindromul tusei de căi aeriene superioare
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree Greață Flatulență
	Frecvente	Dureri în etajul abdominal superior Distensie abdominală Durere abdominală Vărsături Disconfort abdominal Dispepsie Eructație Durere abdominală inferioară Hipermotilitate intestinală
	Mai puțin frecvente	Xerostomie Materii fecale tari Sindrom de reflux gastroesofagian Sensibilitate abdominală Disconfort epigastric Dilatare gastrică Hematemeză Hemoragie gastro-intestinală inferioară Reflux esofagian
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Hepatomegalie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Vezicule Xerodermie Hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Spasme musculare
	Mai puțin frecvente	Artralgie Mialgie Durere la nivelul extremităților Inflamație a articulațiilor Spasme musculare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Hematurie

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Oboseală Astenie
	Mai puțin frecvente	Durere toracică Frisoane Sațietate precoce Tulburări de mers Stare generală de rău Febră
Investigații diagnostice	Frecvente	Creșterea valorilor serice ale alanin-aminotransferazei Creșterea valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei Creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice Valori anormale ale testelor funcției hepatice Număr de neutrofile scăzut Număr de leucocite scăzut
	Mai puțin frecvente	Scădere ponderală Creșterea concentrației plasmatice a bilirubinei Valori crescute ale gamma-glutamilttransferazei Valori crescute al procentului de neutrofile Proteinurie Timp de protrombină prelungit Valori anormale ale testelor funcționale pulmonare Număr de leucocite crescut

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Nu există nici un tratament specific în caz de supradozaj. La rozătoare, dozele unice de lomitapidă administrate oral de ≥ 600 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om (1 mg/kg) au fost bine tolerate. Doza maximă administrată subiecților umani în studiile clinice a fost de 200 mg sub formă de doză unică; nu au existat reacții adverse.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente care modifică profilul lipidic, simple, codul ATC: C10AX12

Mecanism de acțiune

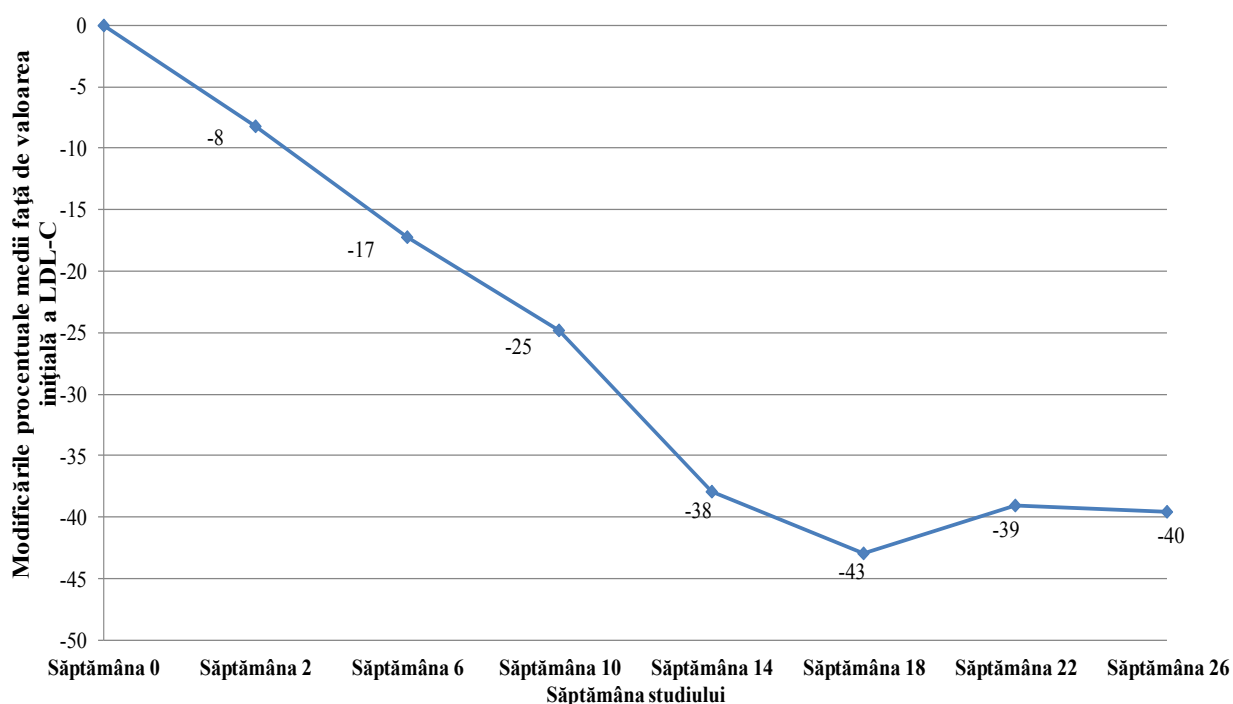
Lomitapida este un inhibitor selectiv al proteinei de transfer microzomal (MTP), o proteină de transfer intracelular al lipidelor care se găsește în lumenul reticulului endoplasmatic și este responsabilă pentru legarea și deplasarea moleculelor de lipide individuale între membrane. MTP joacă un rol esențial în gruparea lipoproteinelor care conțin apo B din ficat și intestine. Inhibarea MTP reduce secreția de lipoproteine și concentrațiile plasmatice ale lipidelor rezultate din lipoproteine, inclusiv ale colesterolului și ale trigliceridelor.

Eficacitate și siguranță clinică

Un studiu deschis, cu un singur braț (UP1002/AEGR-733-005) a evaluat eficacitatea și siguranța lomitapidei administrate concomitent cu un regim alimentar hipolipidic și cu alte tratamente hipolipemiente la pacienți adulți cu HoFH. La intrarea în studiu, pacienților li s-a indicat să țină un regim alimentar hipolipidic (<20 % calorii din lipide) și tratamentele hipolipemiente, inclusiv afereza, după caz, cu 6 săptămâni înainte de momentul inițial cel puțin până în săptămâna 26. Doza de lomitapidă a fost mărită de la 5 mg la o doză tolerată maximă determinată individual de până la 60 mg. După săptămâna 26, pacienții au fost menținuți pe lomitapidă pentru a determina efectele tratamentului pe termen lung și li s-a permis să modifice tratamentele hipolipemiente de fond. Studiul a asigurat în total 78 de săptămâni de tratament.

Au fost înrolați 29 de pacienți, din care 23 au ajuns până la final în săptămâna 78. Au fost incluși 16 bărbați (55 %) și 13 femei (45 %) cu o medie de vârstă de 30,7 ani, cu vârste cuprinse între 18 și 55 de ani. Doza medie de lomitapidă a fost de 45 mg în săptămâna 26 și de 40 mg în săptămâna 78. În săptămâna 26, modificarea procentuală medie a LDL-C de la valoarea inițială a LDL-C a fost de -40 % ($p < 0,001$) în cadrul grupului în intenție de tratament (ITT). În figura 1 este prezentată modificarea procentuală medie de la valoarea inițială până în săptămâna 26 utilizând ultima observație efectuată (last observation carried forward) (LOCF) pentru fiecare evaluare.

Figura 1: Modificările procentuale medii față de valoarea inițială a LDL-C din cadrul studiului principal privind eficacitatea UP1002/AEGR-733-005 până în săptămâna 26 (obiectivul principal) folosind LOCF pentru fiecare evaluare (N=29)



Modificările concentrațiilor plasmatice ale lipidelor și ale lipoproteinelor până în săptămâna 26 și până în săptămâna 78 a tratamentului cu lomitapidă sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Valorile absolute și procentuale ale modificărilor concentrațiilor plasmatice ale lipidelor și lipoproteinelor de la valoarea inițială până în săptămânile 26 și 78 (studiul principal privind eficacitatea UP1002/AEGR-733-005)

Parametru (unități)	Valoare inițială	Săptămâna 26/LOCF (N=29)			Săptămâna 78 (N=23)		
	Medie (DS)	Medie (DS)	% modificare	valoarea a p ^b	Medie (DS)	% modificare	valoarea p ^b
LDL-C, direct (mg/dl)	336 (114)	190 (104)	-40	<0,001	210 (132)	-38	<0,001
Colesterol total (CT) (mg/dl)	430 (135)	258 (118)	-36	<0,001	281 (149)	-35	<0,001
Apolipoproteina B (apo B) (mg/dl)	259 (80)	148 (74)	-39	<0,001	151 (89)	-43	<0,001
Trigliceride (TG) (mg/dl) ^a	92	57	-45	0,009	59	-42	0,012
Colesterol fără lipoproteine cu densitate mare (Non-HDL-C) (mg/dl)	386 (132)	217 (113)	-40	<0,001	239 (146)	-39	<0,001
Colesterol lipoproteic cu densitate foarte mică (VLDL-C) (mg/dl)	21 (10)	13 (9)	-29	0,012	16 (15)	-31	0,013
Lipoproteina (a) (Lp(a)) (nmol/l) ^a	66	61	-13	0,094	72	-4	<0,842
Colesterol lipoproteic cu densitate mare (HDL-C) (mg/dl)	44 (11)	41 (13)	-7	0,072	43 (12)	-4,6	0,246

^a Valoare mediană prezentată pentru TG și Lp(a). valoarea-p se bazează pe modificarea procentuală medie

^b Valoarea-p în modificarea procentuală medie de la valoarea de bază din testul-t împerecheat

Atât în săptămâna 26, cât și în săptămâna 78 au existat reduceri semnificative ale LDL-C, TC, apo B, TG, non-HDL-C, VLDL-C și modificări ale HDL-C care au tins să scadă în săptămâna 26 și au revenit la nivelurile inițiale în săptămâna 78.

Efectul Lojuxta asupra morbidității și mortalității de cauză cardiovasculară nu a fost determinat.

Inițial, 93 % din pacienți urmau un tratament cu o statină, 76% urmau un tratament cu ezetimib, 10 % cu niacină, 3 % cu un chelator de acizi biliari și la 62 % li se aplica afereză. La 15 din 23 de pacienți (65%) li s-a redus tratamentul hipolipemiant în săptămâna 78, inclusiv reducerile/întreruperile planificate și neplanificate. Afereza a fost întreruptă, în săptămâna 26, la 3 din 13 pacienți care urmau această procedură iar frecvența a fost redusă la 3 dintre pacienți cu menținerea nivelurilor scăzute de LDL-C până în săptămâna 78. Beneficiul clinic al reducerii tratamentului hipolipemiant de fond, inclusiv al aferezei, nu este sigur.

Din cei 23 de pacienți care au ajuns până la final în săptămâna 26, la acel moment 19 (83 %) au avut reduceri ale LDL-C ≥ 25 % cu 8 (35 %) având LDL-C <100 mg/dl și 1 având LDL-C <70 mg/dl.

În acest studiu, 10 pacienți au prezentat creșteri ale AST și/sau ale ALT >3 x LSVN (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6: Cele mai mari rezultate ale analizelor funcționale hepatice după prima doză (studiul principal privind eficacitatea UP1002/AEGR-733-005)

Parametru/Anomalie	N (%)
ALT	
Număr de pacienți cu evaluări	29
>3 până la ≤ 5 x LSVN	6 (20,7)
>5 până la ≤ 10 x LSVN	3 (10,3)
>10 până la ≤ 20 x LSVN	1 (3,4)
>20 x LSVN	0
AST	
Număr de pacienți cu evaluări	29
>3 până la ≤ 5 x LSVN	5 (17,2)
>5 până la ≤ 10 x LSVN	1 (3,4)
>10 până la ≤ 20 x LSVN	0
>20 x LSVN	0

Creșterile ALT și/sau AST >5 x LSVN au fost gestionate prin reducerea dozei sau suspendarea temporară a administrării lomitapidei și toți pacienții au putut să continue tratamentul cu medicamentul studiat. Nu au fost observate creșteri semnificative clinic ale bilirubinemiei sau ale fosfatazei alcaline. Lipidele hepatice au fost determinate prospectiv folosind SRM la toți pacienții eligibili în timpul studiului clinic (Tabelul 7). Datele de la pacienții individuali la care au fost repetate determinările după oprirea tratamentului cu lomitapidă indică faptul că acumularea de lipide hepatice este reversibilă, însă nu se știe dacă rămân sechele din punct de vedere histologic.

Tabelul 7: Modificările maxime absolute ale procentajului lipidelor hepatice (studiul principal privind eficacitatea UP1002/AEGR-733-005)

Creșterea maximă absolută a procentajului lipidelor hepatice	Faza de eficacitate Săptămânile 0-26 N (%)	Faza de siguranță Săptămânile 26-78 N (%)	Întregul studiu Săptămânile 0-78 N (%)
Numărul de pacienți evaluabili	22	22	23
$\leq 5\%$	9 (41)	6 (27)	5 (22)
>5% până la $\leq 10\%$	6 (27)	8 (36)	8 (35)
>10% până la $\leq 15\%$	4 (18)	3 (14)	4 (17)
>15% până la $\leq 20\%$	1 (5)	4 (18)	3 (13)
>20% până la $\leq 25\%$	1 (5)	0	1 (4)
>25%	1 (5)	1 (5)	2 (9)

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Lojuxta la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul HoFH (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea orală absolută a lomitapidei este de 7 %. Absorbția nu este limitată de penetrarea medicamentului prin bariera intestinală, însă este influențată în mare măsură de un efect de prim pasaj hepatic extins. Concentrațiile plasmatice maxime de lomitapidă au fost atinse la 4-8 ore după administrarea orală. Farmacocinetica lomitapidei este aproximativ proporțională cu doza pentru dozele orale unice în intervalul terapeutic. Dozele mai mari de 60 mg sugerează o tendință de nelinearitate și nu sunt recomandate.

La dozarea multiplă, C_{max} și ASC au crescut aproximativ proporțional cu doza de lomitapidă. C_{max} și ASC au crescut fie după o masă bogată în lipide (77 % și respectiv 58 %), fie după o masă săracă în lipide (70 % și respectiv 28 %). Acumularea lomitapidei în plasmă a fost în concordanță cu cea preconizată după o doză unică care a urmat administrării orale, o dată pe zi, mai mari de 25 mg timp de până la 4 săptămâni. Variabilitatea interindividuală a ASC-ului lomitapidei a fost de aproximativ 50 %.

La starea de echilibru, acumularea lomitapidei a fost de 2,7 la 25 mg și de 3,9 la 50 mg.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul distribuției de lomitapidă a fost mare (în medie=1 200 litri) în pofida unui grad mare (>99,8 %) al legării de proteinele plasmatice. În studiile pe animale, lomitapida s-a acumulat în concentrații mari (200 de ori) în ficat.

Metabolizare

Lomitapida este intens metabolizată, în special de CYP3A4. Izoformele CYP 2E1, 1A2, 2B6, 2C8 și 2C19 sunt implicate într-o mai mică măsură, iar izoformele 2D6 și 2C9 nu sunt implicate în metabolizarea lomitapidei.

Eliminare

După administrarea unei doze sub formă de soluție orală marcată radioactiv la subiecți sănătoși, 93 % din doza administrată s-a regăsit în urină și în materiile fecale. Aproximativ 33 % din radioactivitate a fost excretată în urină sub formă de metaboliți. Restul a fost excretat în materiile fecale, în principal sub formă de metaboliți oxidați. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al lomitapidei a fost de aproximativ 29 de ore.

Grupe speciale de pacienți

Datele din studiul clinic pivot au fost analizate din punct de vedere al impactului covariatelor potențiale asupra expunerii lomitapidei. Dintre parametrii examinați [rasă, indice al masei corporale (IMC), sex, greutate, vârstă], numai IMC a putut fi clasificat drept covariată potențială.

Vârstă și sex

Nu a existat niciun efect relevant clinic al vârstei (18-64 ani) sau al sexului asupra farmacocineticii lomitapidei.

Rasă

Nu este necesară adaptarea dozei la pacienții albi sau latino-americani. Nu există suficiente informații pentru a determina dacă Lojuxta necesită adaptarea dozei la alte rase. Totuși, deoarece medicamentul este administrat în doze crescătoare în concordanță cu siguranța și tolerabilitatea fiecărui pacient în parte, nu se recomandă nicio adaptare a schemei de dozare în funcție de rasă.

Insuficiență renală

La populația cu insuficiență renală, lomitapida a fost studiată numai la pacienți cu insuficiență renală în stadiu terminal (IRST). Un studiu farmacocinetic la pacienți cu IRST cărora li se efectua dializă a demonstrat o creștere cu 36 % a concentrației plasmatice medii de lomitapidă comparativ cu subiecții sănătoși din grupul de control. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminal al lomitapidei nu a fost afectat.

Insuficiență hepatică

A fost efectuat un studiu deschis, cu doză unică, pentru a evalua farmacocinetica lomitapidei 60 mg la voluntari sănătoși cu funcție hepatică normală, în comparație cu pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) și moderată (Child-Pugh B). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, ASC-ul și C_{max} ale lomitapidei au fost mai mari cu 164% și respectiv cu 361 %, comparativ cu voluntarii sănătoși. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, ASC-ul și C_{max} ale lomitapidei au fost mai mari cu 47 % și respectiv cu 4%, în comparație cu voluntarii sănătoși. Lojuxta nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh 10-15).

Copii și adolescenți

Lojuxta nu a fost studiată la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

Pacienți vârstnici

Lojuxta nu a fost studiată la pacienți cu vârsta de 65 de ani sau peste.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile toxicologice cu doză orală repetată la rozătoare și câni, principalele rezultate legate de medicament au fost acumularea de lipide în intestinul subțire și/sau ficat asociate cu scăderea nivelurilor colesterolului și/sau ale trigliceridelor serice. Aceste modificări sunt secundare mecanismului de acțiune al lomitapidei. Alte modificări legate de ficat în studiile de toxicitate cu doză repetată la șobolani și câni au inclus creșterea aminotransferazelor serice, inflamație subcutată (numai la șobolani) și necroză uniceulară. Într-un studiu cu doză repetată, cu durată de 1 an, la câni, nu au existat modificări microscopice în ficat, deși AST-ul seric a crescut ușor la femele.

Histiocitoza pulmonară a fost observată la rozătoare. Scăderea parametrilor eritrocitari, precum și poikilocitoză și/sau anisocitoză au fost observate la câni. Toxicitatea la nivel testicular a fost observată la câni la de 205 ori expunerea la om (ASC) de 60 mg, în cadrul unui studiu cu durată de 6 luni. Nu au fost observate reacții adverse asupra testiculelor în cadrul unui studiu cu durată de 1 an, la câni, la de 64 de ori expunerea la om de 60 mg.

În cadrul unui studiu de carcinogenitate alimentară la șoareci, lomitapida a fost administrată timp de până la 104 săptămâni la doze cuprinse între 0,3 și 45 mg/kg/zi. Au existat creșteri semnificative din punct de vedere statistic ale incidenței adenoamelor și carcinoamelor hepatice la doze $\geq 1,5$ mg/kg/zi la masculi (≥ 2 ori expunerea la om de 60 mg zilnic pe baza ASC) și $\geq 7,5$ mg/kg/zi la femele (≥ 9 ori expunerea la om de 60 mg zilnic pe baza ASC). Incidența carcinoamelor intestinului subțire și/sau a adenoamelor și carcinoamelor combinate (tumori rare la șoareci) a crescut semnificativ la doze ≥ 15 mg/kg/zi la masculi (≥ 26 de ori expunerea la om de 60 mg zilnic pe baza ASC) și ≥ 15 mg/kg/zi la femele (≥ 22 de ori expunerea la om de 60 mg zilnic pe baza ASC).

În cadrul unui studiu de carcinogenitate orală la șobolani, lomitapida a fost administrată timp de până la 99 de săptămâni, la doze de până la 7,5 mg/kg/zi la masculi și de 2,0 mg/kg/zi la femele. Fibroza hepatică focală a fost observată la masculi și la femele, iar degenerarea chistică hepatică a fost observată numai la masculi. La masculii tratați cu doze mari, s-a observat o incidență crescută a adenomului celulelor acinare pancreatice la de 6 ori expunerea la om de 60 mg pe baza ASC.

Lomitapida nu a fost mutagenă sau genotoxică în cadrul unei serii de studii *in vitro* și *in vivo*.

Lomitapida nu a avut efecte asupra funcției de reproducere la șobolani femele la doze de până la 1 mg/kg sau la șobolani masculi la doze de până la 5 mg/kg. Expunerile sistemice la lomitapidă la aceste doze s-au stabilit a fi de 4 ori mai mari (la femele) și de 5 ori mai mari (la masculi) decât expunerea la om de 60 mg pe baza ASC.

Lomitapida a fost teratogenă la șobolan în absența toxicității materne la o expunere (ASC) stabilită a fi dublă față de cea la om de 60 mg. Nu au existat dovezi de toxicitate embrio-fetală la iepuri la de 3 ori doza maximă recomandată la om (DMRO) de 60 mg pe baza suprafeței corporale. Toxicitatea embrio-fetală a fost observată la iepuri în absența toxicității materne la $\geq 6,5$ ori DMRO. La dihori, lomitapida a fost atât toxică pentru mamă, cât și teratogenă la < 1 dată DMRO.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Amidon pregelatinizat (porumb)
Amidonglicolat de sodiu
Celuloză microcristalină
Lactoză monohidrat
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

Gelatină
Dioxid de titan (E171)

Cerneală de inscripționare

Shellac
Oxid negru de fer (E172)
Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEID) prevăzut cu sigiliu cu inducție din poliester/folie de aluminiu/carton și capac din polipropilenă cu filet.

Dimensiunile ambalajului:
28 de capsule

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Lakeside House
1 Furzeground Way
Stockley Park East
Uxbridge UB11 1BD
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/851/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 31 iulie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate referitoare la acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lojuxta 30 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține mesilat de lomitapidă, echivalent cu lomitapidă 30 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține 194,84 mg de lactoză (sub formă de monohidrat) (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule.

Capsula are capac portocaliu/corp galben și dimensiunea de 21,6 mm, având imprimate cu cerneală neagră „30 mg” pe corp și „A733” pe capac.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Lojuxta este indicat ca adjuvant pentru un regim alimentar hipolipidic și pentru alte medicamente hipolipemiente, cu sau fără afereza lipoproteinei cu densitate mică (LDL), la pacienții adulți cu hipercolesterolemie familială homozigotă (HoFH).

Trebuie obținută confirmarea genetică a HoFH când este posibil. Trebuie excluse alte forme ale hiperlipoproteinemiei primare și alte cauze secundare ale hipercolesterolemiei (de exemplu, sindrom nefrotic, hipotiroidism).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Lojuxta trebuie inițiat și monitorizat numai de către un medic cu experiență în tratarea tulburărilor lipidice.

Doze

Doza inițială recomandată este de 5 mg o dată pe zi. După 2 săptămâni, pe baza unei siguranțe și tolerabilități acceptabile, doza poate fi mărită la 10 mg, iar apoi, la intervale de minimum 4 săptămâni, la 20 mg, 40 mg și până la doza maximă recomandată de 60 mg (vezi pct. 4.8).

Doza trebuie mărită gradat pentru a reduce la minimum incidența și severitatea reacțiilor adverse gastro-intestinale și creșterea valorilor aminotransferazei.

Administrarea împreună cu alimente poate mări expunerea la Lojuxta. Lojuxta trebuie luată pe stomacul gol, la cel puțin 2 ore după masa de seară, deoarece conținutul lipidic al unei mese recente poate avea un efect negativ asupra tolerabilității gastro-intestinale.

Apariția și severitatea reacțiilor adverse gastro-intestinale asociate cu utilizarea Lojuxta scad în prezența unui regim alimentar hipolipidic. Înainte de inițierea tratamentului cu Lojuxta, pacienții trebuie să urmeze un regim alimentar care să furnizeze mai puțin de 20% din energie din lipide, iar acest regim alimentar trebuie continuat pe durata tratamentului. Trebuie oferite recomandări privind regimul alimentar.

Pacienții trebuie să evite consumul de suc de grepfrut (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Pentru pacienții tratați cu doză de întreținere stabilă de Lojuxta cărora li se administrează atorvastatină, fie:

- administrați separat dozele medicamentelor la interval de 12 ore.

SAU

- reduceți la jumătate doza de Lojuxta.

Pacienții tratați cu 5 mg trebuie să rămână la 5 mg.

Ulterior poate fi avută în vedere modificarea atentă a dozei în funcție de răspunsul LDL-C și de siguranță/tolerabilitate. La întreruperea administrării atorvastatinei, doza de Lojuxta trebuie mărită în funcție de răspunsul LDL-C și de siguranță/tolerabilitate.

Pentru pacienții tratați cu o doză de întreținere stabilă de Lojuxta cărora li se administrează orice alt inhibitor slab al CYP3A4, administrați separat dozele medicamentelor (Lojuxta și inhibitorul slab al CYP3A4) la interval de 12 ore.

Aveți în vedere limitarea dozei maxime de Lojuxta în funcție de răspunsul LDL-C dorit.

Sunt necesare precauții suplimentare dacă se administrează mai mult de un inhibitor slab al CYP3A4 în asociere cu Lojuxta.

Pe baza observațiilor din studiile clinice privind scăderea nivelurilor acizilor grași esențiali și a celor ale vitaminei E, pacienții trebuie să ia zilnic suplimente alimentare care să asigure un aport de 400 UI de vitamina E și aproximativ 200 mg de acid linoleic, 110 mg acid eicosapentaenoic (EPA), 210 mg acid alfa linolenic (ALA) și 80 mg acid docosahexaenoic (DHA) pe zi, pe toată durata tratamentului cu Lojuxta.

Pacienți vârstnici

Există o experiență limitată cu privire la utilizarea Lojuxta la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste. Prin urmare, trebuie acordată o atenție specială la acești pacienți.

Întrucât schema de tratament recomandată presupune pornirea de la limita inferioară a intervalului de dozare și creșterea prudentă în funcție de tolerabilitatea individuală a pacientului, nu se recomandă o adaptare a schemei de tratament pentru vârstnici.

Insuficiență hepatică

Lojuxta este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, inclusiv la pacienții cu teste anormale, persistente și inexplicabile, ale funcției hepatice. (vezi pct. 5.2).

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) nu trebuie să depășească 40 mg zilnic.

Insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de dializă nu trebuie să depășească 40 mg zilnic (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Lojuxta la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu a fost stabilită și, prin urmare, este contraindicată utilizarea acestui medicament la copii și adolescenți. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă și cei cu teste anormale, persistente și inexplicabile ale funcției hepatice.
- Pacienți cunoscuți cu boală intestinală semnificativă sau cronică, cum sunt boala inflamatorie intestinală sau malabsorbția.
- Administrarea concomitentă a >40 mg de simvastatină (vezi pct. 4.5).
- Utilizarea concomitentă a Lojuxta cu inhibitori puternici sau moderați ai citocromului P450 (CYP) 3A4 [de exemplu, antifungice azolice cum sunt itraconazol, fluconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol; antibiotice macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina; antibiotice ketolide cum este telitromicina; inhibitori ai proteazei HIV; blocantele canalelor de calciu diltiazem și verapamil și antiaritmicii dronedaronă (vezi pct. 4.5)].
- Sarcina (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Anomalii ale enzimelor hepatice și monitorizarea funcției hepatice

Lomitapida poate produce creșteri ale valorii alanin-aminotransferazei [ALT] și ale aspartat-aminotransferazei [AST] și steatoză hepatică. Nu se cunoaște măsura în care steatoza hepatică asociată lomitapidei favorizează creșterea valorilor aminotransferazei. Deși nu au fost raportate cazuri de disfuncție hepatică [valori crescute ale aminotransferazei asociate cu creșterea bilirubinemiei sau a valorii raportului normalizat internațional (INR, International Normalized Ratio)] sau cu insuficiență hepatică, există motive de îngrijorare cu privire la faptul că lomitapida ar putea induce steatohepatita care, în decurs de câțiva ani, poate evolua la ciroză. Ar fi fost puțin probabil ca studiile clinice care susțin siguranța și eficacitatea lomitapidei în HoFH să detecteze acest rezultat advers, date fiind dimensiunile și durata acestora.

Creșterea valorilor aminotransferazelor (ALT și/sau AST) este asociată cu lomitapida (vezi pct. 5.1). Nu au existat creșteri concomitente sau ulterioare semnificative clinic ale bilirubinei serice, ale INR sau ale fosfatazei alcaline. Modificările enzimelor hepatice apar cel mai adesea în timpul creșterii dozei, însă pot apărea oricând în timpul tratamentului.

Monitorizarea testelor funcției hepatice

Înainte de inițierea tratamentului cu Lojuxta, se determină ALT, AST, fosfataza alcalină, bilirubina totală, gamma-glutamil transferaza (gamma-GT) și albumina serică. Medicamentul este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă și la cei cu teste anormale, persistente și inexplicabile, ale funcției hepatice. În cazul în care valorile inițiale ale testelor hepatice sunt anormale, trebuie să aveți în vedere inițierea administrării medicamentului după investigarea adecvată efectuată

de un gastroenterolog și după ce se găsește o explicație pentru valorile anormale inițiale sau după ce acestea se remit.

În timpul primului an, se măsoară valorile testelor hepatice (cel puțin ALT și AST) înainte de fiecare creștere a dozei sau lunar, oricare dintre aceste situații survine mai întâi. După primul an, se realizează aceste teste cel puțin o dată la 3 luni și înainte de orice creștere a dozei. Reduceți doza de Lojuxta dacă se observă creșteri ale valorilor aminotransferazei și opriți tratamentul în cazul creșterilor persistente sau semnificative clinic (pentru recomandări specifice vezi Tabelul 1).

Modificarea dozei pe baza creșterii valorilor aminotransferazelor hepatice

Tabelul 1 centralizează recomandările pentru adaptarea dozei și pentru monitorizarea pacienților care prezintă valori crescute ale aminotransferazei în timpul tratamentului cu Lojuxta.

Tabelul 1: Adaptarea dozei și monitorizarea pacienților cu valori crescute ale aminotransferazelor

ALT sau AST	Recomandări pentru tratament și monitorizare*
≥3x și <5x Limita superioară a valorilor normale (LSVN)	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmați creșterea prin repetarea determinării după o săptămână. • Dacă aceasta se confirmă, reduceți doza și efectuați teste hepatice suplimentare (cum sunt fosfataza alcalină, bilirubina totală și INR) în cazul în care acestea nu au fost determinate deja. • Repetați testele săptămânal și opriți administrarea dacă există semne anormale privind funcția hepatică (creșterea bilirubinemiei sau a INR), dacă nivelurile aminotransferazei depășesc de 5x LSVN sau dacă nivelurile aminotransferazei nu scad sub de 3x LSVN în decurs de aproximativ 4 săptămâni. Îndrumați pacienții cu creșteri persistente ale aminotransferazei >3x LSVN către un gastroenterolog pentru investigații suplimentare. • Dacă reluați administrarea Lojuxta după ce nivelurile aminotransferazei au remis până la <3x LSVN, trebuie să aveți în vedere reducerea dozei și monitorizarea mai frecventă a testelor hepatice.
≥5x LSVN	<ul style="list-style-type: none"> • Opriți administrarea și efectuați teste hepatice suplimentare (cum sunt fosfataza alcalină, bilirubina totală și INR) în cazul în care nu au fost determinate deja. Dacă nivelurile aminotransferazei nu scad sub de 3x LSVN în decurs de aproximativ 4 săptămâni, îndrumați pacientul către un gastroenterolog pentru investigații suplimentare. • Dacă reluați administrarea Lojuxta după ce nivelurile aminotransferazei au remis <3x LSVN, reduceți doza și monitorizați mai frecvent testele hepatice.

*Recomandări bazate pe o LSVN de aproximativ 30-40 unități internaționale/l.

În cazul în care creșterea valorilor aminotransferazei este însoțită de simptome clinice de afectare hepatică (cum sunt greață, vărsături, durere abdominală, febră, icter, letargie, simptome asemănătoare gripei), creșteri ale bilirubinemiei ≥2x LSVN sau afecțiune hepatică activă, întrerupeți tratamentul cu Lojuxta și îndrumați pacientul către un gastroenterolog pentru investigații suplimentare.

Reluarea tratamentului poate fi avută în vedere dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile asociate cu afecțiunea hepatică potențială.

Steatoza hepatică și riscul de afecțiune hepatică evolutivă

În concordanță cu mecanismul de acțiune al lomitapidei, majoritatea pacienților tratați au prezentat creșteri ale conținutului de lipide de la nivel hepatic. Într-un studiu deschis de fază 3, 18 din 23 de

pacienți cu HoFH au dezvoltat steatoză hepatică (lipide hepatice >5,56%) astfel cum s-a determinat prin spectroscopie prin rezonanță magnetică nucleară (SRM) (vezi pct. 5.1). Creșterea mediană absolută a lipidelor hepatice a fost de 6% atât după 26 de săptămâni, cât și după 78 de săptămâni de tratament, de la 1% la valoarea inițială, determinată prin SRM. Steatoza hepatică reprezintă un factor de risc pentru afecțiunea hepatică evolutivă, inclusiv pentru steatohepatită și pentru ciroză. Nu sunt cunoscute consecințele pe termen lung ale steatozei hepatice asociate tratamentului cu Lojuxta. Datele clinice sugerează că acumularea de lipide hepatice este reversibilă după oprirea tratamentului cu Lojuxta, însă nu este cunoscut dacă rămân sechele histologice, mai ales după administrare îndelungată.

Monitorizarea pentru dovezi de afecțiune hepatică evolutivă.

Trebuie efectuat un screening regulat pentru steatohepatită/fibroză, la momentul inițial și anual prin următoarele evaluări imagistice și ale bioindicatorilor:

- Imagistică pentru elasticitatea țesuturilor, de exemplu, Fibroscan, elastografie ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse, imagistică prin impulsul de difuziune a forței acustice) sau elastografie prin rezonanță magnetică (RM)
- Gamma-GT și albumina serică pentru detectarea posibilei afectări hepatice
- Cel puțin un marker din fiecare dintre următoarele categorii:
 - proteina C reactivă cu sensibilitate ridicată (hs-CRP), viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), CK-18 Fragment, NashTest (inflamarea ficatului)
 - testul amplificat pentru fibroză hepatică (Enhanced Liver Fibrosis) (ELF), Fibrometer, raportul AST/ALT, scorul Fib-4, Fibrotest (fibroză hepatică)

Realizarea acestor analize și interpretarea lor trebuie să implice colaborarea dintre medicul curant și gastroenterolog. Pacienții cu rezultate care sugerează prezența steatohepatitei sau a fibrozei trebuie avuți în vedere pentru biopsia hepatică.

Dacă un pacient are steatohepatită sau fibroză dovedită pe cale biopsică, trebuie reevaluat raportul beneficiu-risc și, dacă este necesar, tratamentul trebuie oprit.

Deshidratare

După punerea pe piață a medicamentului au fost raportate cazuri de deshidratare și spitalizare la pacienții tratați cu lomitapidă. Pacienții tratați cu lomitapidă trebuie avertizați în privința riscului posibil de deshidratare în asociere cu reacții adverse gastro-intestinale și trebuie să li se recomande să ia măsuri de precauție pentru a evita depleția hidrică.

Utilizarea concomitentă de inhibitori CYP3A4

Lomitapida pare a fi un substrat sensibil pentru metabolismul CYP3A4. Inhibitorii CYP3A4 măresc expunerea la lomitapidă, inhibitorii puternici mărind expunerea de aproximativ 27 de ori. Este contraindicată utilizarea concomitentă de inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4 cu Lojuxta (vezi pct. 4.3). În studiile clinice cu lomitapidă, un pacient cu HoFH a prezentat creșterea apreciabilă a valorilor aminotransferazei (ALT 24x LSVN, AST 13x LSVN) într-un interval de câteva zile de la inițierea administrării claritromicinei, un inhibitor puternic al CYP3A4. Dacă tratamentul cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4 nu poate fi evitat, administrarea Lojuxta trebuie oprită în cursul tratamentului.

Este de așteptat ca inhibitorii slabi ai CYP3A4 să mărească expunerea la lomitapidă când sunt administrați simultan. Atunci când este administrată cu atorvastatină, doza de Lojuxta trebuie fie administrată separat la interval de 12 ore, fie redusă la jumătate (vezi pct. 4.2). Doza de Lojuxta trebuie administrată la interval de 12 ore de orice alt inhibitor slab al CYP3A4.

Utilizarea concomitentă de inductori CYP3A4

Ar fi de așteptat ca medicamentele care induc CYP3A4 să mărească viteza și gradul de metabolizare a lomitapidei. Inductorii CYP3A4 își exercită efectul într-un mod dependent de timp și este posibil ca, după introducerea tratamentului, să dureze cel puțin 2 săptămâni pentru atingerea efectului maxim. Dimpotrivă, la încetarea tratamentului, inducția CYP3A4 poate necesita cel puțin 2 săptămâni pentru a scădea.

Administrarea concomitentă a unui inductor CYP3A4 ar trebui să reducă efectul Lojuxta. Este posibil ca impactul asupra eficacității să fie variabil. Când se administrează concomitent inductori CYP3A4 (adică aminoglutetimidă, nafcilină, inhibitori nonnucleozidici de reverstranscriptază, fenobarbital, rifampicină, carbamazepină, pioglitazonă, glucocorticoizi, modafinil și fenitoină) cu Lojuxta, trebuie avută în vedere posibilitatea unei interacțiuni medicamentoase care afectează eficacitatea. Trebuie evitată utilizarea sunătoarei (*Hypericum perforatum*) în asociere cu Lojuxta.

Se recomandă creșterea frecvenței evaluării LDL-C în timpul unei astfel de utilizări concomitente și să fie avută în vedere creșterea dozei de Lojuxta pentru a se asigura nivelul dorit de eficacitate în cazul în care inductorul CYP3A4 este destinat utilizării cronice. La întreruperea inductorului CYP3A4, trebuie avută în vedere posibilitatea de creștere a expunerii și poate fi necesară o reducere a dozei de Lojuxta.

Utilizarea concomitentă de inhibitori de HMG-CoA reductază („statine”)

Lomitapida mărește concentrațiile plasmatice ale statinelor. Pacienții cărora li se administrează Lojuxta ca medicație adjuvantă la tratamentul cu o statină trebuie monitorizați pentru evenimentele adverse asociate cu utilizarea dozelor mari de statine. Statinele pot produce ocazional miopatie. În cazuri rare, miopia poate lua forma rabdomiolizei cu sau fără insuficiență renală acută secundară mioglobinuriei și poate avea evoluție letală. Toți pacienții cărora pe lângă o statină li se administrează Lojuxta trebuie să fie informați cu privire la riscul potențial crescut de miopatie și trebuie să li se spună să raporteze imediat orice durere musculară inexplicabilă, sensibilitate la palpare sau slăbiciune. Nu trebuie utilizate doze de simvastatină >40 mg în asociere cu Lojuxta (vezi pct. 4.3).

Suc de grepfrut

Sucul de grepfrut trebuie eliminat din alimentație cât timp pacienții sunt tratați cu Lojuxta.

Riscul de coagulare la doze mai mici sau mai mari decât cele terapeutice în asociere cu anticoagulante pe bază de cumarină

Lomitapida mărește concentrațiile plasmatice ale warfarinei. Creșterea dozei de Lojuxta poate determina anticoagulare mai mare decât nivelul terapeutic, iar scăderea dozei poate determina anticoagulare mai mică decât nivelul terapeutic. Dificultatea în controlarea INR a contribuit la întreruperea timpurie a studiului de fază 3 pentru unul din cinci dintre pacienții cărora li se administra concomitent warfarină. Pacienților cărora li se administrează warfarină trebuie să li se monitorizeze în mod regulat INR-ul, mai ales după orice modificare a dozei de Lojuxta. Doza de warfarină trebuie adaptată astfel cum este indicat din punct de vedere clinic.

Consumul de alcool etilic

Alcoolul etilic poate mări nivelurile lipidelor hepatice și poate induce sau exacerba leziuni hepatice. În studiul de fază 3, 3 din 4 pacienți cu creșteri ale ALT >5x LSVN au raportat un consum de alcool etilic peste limitele recomandate în protocol. Este contraindicat consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu Lojuxta.

Agenti hepatotoxici

Este necesară precauție când Lojuxta este utilizată în asociere cu alte medicamente cunoscute ca având potențial de hepatotoxicitate, cum sunt isotretinoină, amiodaronă, acetaminofen (>4 g/zi timp de ≥3

zile/săptămână), metotrexat, tetraciline și tamoxifen. Nu se cunoaște efectul administrării concomitente a Lojuxta cu alte medicamente hepatotoxice. Poate fi justificată monitorizarea mai frecventă a analizelor hepatice.

Absorbția redusă a vitaminelor liposolubile și a acizilor grași în ser

Dat fiind mecanismul de acțiune al lomitapidei în intestinul subțire, acesta poate reduce absorbția nutrienților liposolubili. În studiul de fază 3, pacienților li s-au administrat zilnic suplimente alimentare cu vitamina E, acid linoleic, ALA, EPA și DHA. În acest studiu, nivelurile medii serice ale vitaminei E, ALA, acidului linoleic, EPA, DHA și ale acidului arahidonic au scăzut de la momentul inițial până în săptămâna 26, însă s-au menținut peste limita inferioară a intervalului de referință. Consecințele clinice adverse ale acestor reduceri nu au fost observate în asociere cu tratamentul cu lomitapidă de până la 78 de săptămâni. Pacienții tratați cu Lojuxta trebuie să ia zilnic suplimente care conțin 400 unități internaționale de vitamina E și aproximativ 200 mg de acid linoleic, 210 mg ALA, 110 mg EPA și 80 mg DHA.

Măsuri contraceptive la femeile cu potențial fertil

Înainte de inițierea tratamentului la femeile *cu potențial fertil*, trebuie oferite recomandări adecvate privind metode contraceptive eficiente și trebuie inițiate măsuri contraceptive eficiente. Pacientele care iau contraceptive orale pe bază de estrogeni trebuie informate cu privire la posibila pierdere a eficacității acestora din cauza diareii și/sau vărsăturilor (vezi pct. 4.5). Contraceptivele orale care conțin estrogeni sunt inhibitori slabi ai CYP3A4 (vezi pct. 4.2).

Pacientele trebuie informate să contacteze imediat medicul curant și să oprească administrarea Lojuxta dacă rămân gravide (vezi pct. 4.6).

Lactoză

Lojuxta conține lactoză și prin urmare nu trebuie administrat pacienților cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra Lojuxta și alte forme de interacțiune

Tabelul 2: Interacțiuni între Lojuxta și alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente	Efectele asupra nivelurilor de lomitapidă	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Lojuxta
Inhibitori ai CYP3A4	Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată concomitent cu ketoconazol 200 mg, un inhibitor puternic al CYP3A4, de două ori pe zi, ASC-ul lomitapidei a crescut de aproximativ 27 de ori, iar C_{max} a crescut de aproximativ 15 ori. Nu au fost studiate interacțiunile dintre inhibitorii moderați ai CYP3A4 și lomitapidă. Se preconizează ca inhibitorii moderați ai CYP3A4 să aibă un impact substanțial asupra farmacocineticii lomitapidei. Pe	Este contraindicată utilizarea inhibitorilor CYP3A4 puternici sau moderați în asociere cu Lojuxta. Dacă nu poate fi evitat tratamentul cu antifungice azolice (de exemplu, itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol), cu antiaritmicii dronedaronă, cu antibiotice macrolide (de exemplu, eritromicină, claritromicină), cu antibiotice ketolide (de exemplu, telitromicină), cu inhibitori ai proteazei HIV și cu blocantele canalelor de calciu diltiazem și verapamil, terapia cu Lojuxta trebuie întreruptă în timpul tratamentului (vezi pct. 4.3 și 4.4). Sucul de grepfrut este un inhibitor

Medicamente	Efectele asupra nivelurilor de lomitapidă	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Lojuxta
	<p>baza rezultatelor din studiul cu inhibitorul puternic CYP3A4, ketoconazol, și a datelor istorice pentru modelul de test CYP3A4 cu midazolam, se preconizează ca utilizarea concomitentă a inhibitorilor moderați ai CYP3A4 să crească expunerea la lomitapidă de 4-10 ori.</p> <p>Este de așteptat ca inhibitorii slabi ai CYP3A4 să mărească expunerea la lomitapidă atunci când sunt administrați concomitent.</p> <p>Atunci când lomitapida 20 mg a fost administrată concomitent cu atorvastatina, un inhibitor slab al CYP3A4, ASC-ul și C_{max} ale lomitapidei au crescut de aproximativ 2 ori. Când doza de lomitapidă a fost luată la interval de 12 ore de atorvastatină, nu a fost observată nicio creștere semnificativă clinic a expunerii la lomitapidă.</p> <p>Atunci când lomitapida 20 mg a fost administrată concomitent sau la interval de 12 ore cu etinilestradiol/norgestimat, un inhibitor slab al CYP3A4, nu a fost observată nicio creștere semnificativă clinic a expunerii la lomitapidă.</p>	<p>moderat al CYP3A4 și se preconizează să crească în mod substanțial expunerea la lomitapidă. Pacienții care iau Lojuxta trebuie să evite consumul de suc de grepfrut. Atunci când este administrată cu atorvastatina, doza de Lojuxta trebuie administrată separat la interval de 12 ore sau trebuie redusă la jumătate (vezi pct. 4.2). Doza de Lojuxta trebuie administrată separat la interval de 12 ore de orice alți inhibitori slabi ai CYP3A4 utilizați concomitent. Exemplele de inhibitori slabi ai CYP3A4 includ: alprazolam, amidaronă, amlodipină, atorvastatină, azitromicină, bicalutamidă, cilostazol, cimetidină, ciclosporină, clotrimazol, fluoxetină, fluvoxamină, fosaprepitant, ginkgo, <i>Hydrastis canadensis</i>, izoniazidă, ivacaftor, lacidipină, lapatinib, linagliptin, nilotinib, contraceptive orale care conțin estrogeni, pazopanib, ulei de mentă, propiverină, ranitidină, ranolazină, roxitromicină, portocale amare, tacrolimus, ticagrelor, și tolvaptan. Această listă nu are caracter exhaustiv, iar medicii care prescriu medicamente trebuie să verifice informațiile privind prescrierea medicamentelor care urmează a fi administrate în asociere cu Lojuxta pentru potențialele interacțiuni mediate de CYP3A4.</p> <p>Nu a fost testat efectul administrării a mai mult de un inhibitor slab al CYP3A4, însă efectul asupra expunerii la lomitapidă se preconizează a fi mai mare decât în cazul administrării concomitente a inhibitorilor individuali în asociere cu lomitapidă.</p> <p>Sunt necesare precauții suplimentare dacă se administrează mai mult de un inhibitor slab al CYP3A4 în asociere cu Lojuxta.</p>
Inductori ai CYP3A4	<p>Ar fi de așteptat ca medicamentele care induc CYP3A4 să mărească viteza și gradul de metabolizare a lomitapidei. În consecință, aceasta ar trebui să reducă efectul lomitapidei. Impactul asupra eficacității este posibil să fie variabil.</p>	<p>Atunci când se administrează concomitent inductori CYP3A4 (adică aminoglutetimidă, nafcilin, inhibitori nonnucleozidici de reverstranscriptază, fenobarbital, rifampicină, carbamazepină, pioglitazonă, sunătoare, glucocorticoizi, modafinil și fenitoină) cu Lojuxta, trebuie avută în vedere posibilitatea unei interacțiuni medicamentoase care afectează eficacitatea. Se recomandă</p>

Medicamente	Efectele asupra nivelurilor de lomitapidă	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Lojuxta
		creșterea frecvenței evaluării LDL-C în timpul unei astfel de utilizări concomitente și să se ia în considerare creșterea dozei de Lojuxta pentru a se asigura nivelul dorit de eficacitate în cazul în care inductorul CYP3A4 este destinat utilizării cronice.
Chelatori de acizi biliari	Lomitapida nu a fost testată pentru interacțiuni cu chelatorii de acizi biliari (rășini precum colesvelamul și colestiramina).	Deoarece chelatorii de acizi biliari pot interfera cu absorbția medicamentelor administrate oral, chelatorii de acizi biliari trebuie luați cu cel puțin 4 ore înainte sau la cel puțin 4 ore după Lojuxta.

Efectele lomitapidei asupra altor medicamente

Inhibitori de HMG-CoA reductază („statine”): Lomitapida mărește concentrațiile plasmatice ale statinelor. Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată la starea de echilibru înainte de simvastatină 40 mg, ASC-ul și C_{max} ale simvastatinei acide au crescut cu 68% și respectiv 57%. Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată la starea de echilibru înainte de atorvastatină 20 mg, ASC-ul și C_{max} ale atorvastatinei acide au crescut cu 52% și respectiv 63%. Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată la starea de echilibru înainte de rosuvastatină 20 mg, T_{max} al rosuvastatinei a crescut de la 1 la 4 ore, ASC-ul a crescut cu 32%, iar C_{max} acesteia a rămas neschimbată. Riscul de miopatie asociat cu simvastatina este dependent de doză. Este contraindicată utilizarea Lojuxta la pacienții tratați cu doze mari de simvastatină (>40 mg) (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Anticoagulante cumarinice: Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată la starea de echilibru și la 6 zile după administrarea warfarinei 10 mg, INR a crescut de 1,26 ori. ASC pentru R(+) warfarină și pentru S(-) warfarină a crescut cu 25% și respectiv 30%. C_{max} pentru R(+) warfarină și pentru S(-) warfarină a crescut cu 14% și respectiv 15%. La pacienții care iau concomitent cumarine (cum este warfarina) și Lojuxta, INR trebuie determinat înainte de a începe tratamentul cu Lojuxta și trebuie monitorizat regulat împreună cu doza de cumarine adaptată cât timp este indicat clinic (vezi pct. 4.4).

Fenofibrat, niacină și ezetimib: Atunci când lomitapida a fost administrată la starea de echilibru înainte de administrarea fenofibratului micronizat 145 mg, niacinei cu eliberare prelungită 1 000 mg sau a ezetimibului 10 mg, la niciunul din aceste medicamente nu s-au observat efecte semnificative clinic asupra expunerii. Nu sunt necesare adaptări ale dozei când sunt administrate în asociere cu Lojuxta.

Contraceptive orale: Atunci când lomitapida 50 mg a fost administrată la starea de echilibru împreună cu un contraceptiv oral pe bază de estrogeni, nu au fost observate efecte semnificative clinic și nici efecte semnificative statistic asupra farmacocineticii componentelor contraceptivului oral (etinilestradiol și 17-deacetyl norgestimat, metabolitul norgestimatului). Nu se anticipează ca lomitapida să influențeze direct eficacitatea contraceptivelor orale pe bază de estrogeni; diareea și vărsăturile pot reduce însă absorbția hormonului. În cazuri de diaree prelungită sau severă și/sau vărsături care durează mai mult de 2 zile, trebuie utilizate măsuri contraceptive suplimentare timp de 7 zile după ce simptomele s-au remis.

Substraturi P-gp: Lomitapida inhibă P-gp *in vitro* și poate mări absorbția substraturilor P-gp. Administrarea concomitentă a Lojuxta cu substraturi P-gp (cum sunt aliskiren, ambrisentan, colchicină, dabigatran etexilat, digoxină, everolimus, fexofenadină, imatinib, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazol, ranolazină, saxagliptină, sirolimus, sitagliptină, talinolol, tolvaptan, topotecan) poate mări absorbția substraturilor P-gp. Trebuie avută în vedere reducerea dozei de substrat P-gp atunci când este utilizat în asociere cu Lojuxta.

Evaluarea in vitro a interacțiunilor medicamentoase: Lomitapida inhibă CYP3A4. Lomitapida nu induce CYP 1A2, 3A4 sau 2B6 și nu inhibă CYP 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 sau 2E1. Lomitapida nu este un substrat P-gp dar inhibă P-gp. Lomitapida nu inhibă proteina de rezistență la antineoplazice din cancerul de sân (breast cancer resistance protein) (BCRP).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Lojuxta este contraindicat în timpul sarcinii. Nu există date fiabile privind utilizarea medicamentului la femeile gravide. Studiile pe animale au evidențiat efecte toxice asupra dezvoltării (teratogenitate, embriotoxicitate, vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Utilizarea la femei cu potențial fertil

Înainte de începerea tratamentului la femeile cu potențial fertil, trebuie confirmată absența sarcinii, trebuie oferite recomandări adecvate cu privire la metodele contraceptive eficiente și trebuie inițiată utilizarea unei metode contraceptive eficiente. Pacientele care iau contraceptive orale pe bază de estrogeni trebuie informate cu privire la posibila pierdere a eficacității lor din cauza diareei și/sau vărsăturilor. Trebuie utilizate măsuri contraceptive suplimentare până la remisia simptomelor (vezi pct. 4.5).

Alăptarea

Nu este cunoscut dacă lomitapida este excretată în laptele matern. Din cauza posibilității de apariție a reacțiilor adverse, identificate pe baza rezultatelor din studiile cu lomitapidă la animale (vezi pct. 5.3), se recomandă luarea unei decizii fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe administrarea medicamentului, ținând cont de importanța medicamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Nu au fost observate reacții adverse asupra fertilității la șobolani masculi și femele cărora li s-a administrat lomitapidă la expuneri sistemice (ASC) estimate a fi de 4 până la de 5 ori mai mari decât la om la doza maximă recomandată pentru om (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lojuxta poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse în timpul tratamentului au fost valorile anormale ale aminotransferazelor hepatice (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost tulburările gastro-intestinale. Reacțiile adverse gastro-intestinale au fost raportate de 27 (93%) din 29 de pacienți din studiul clinic de fază 3. Diareea a apărut la 79% din pacienți, greața la 65%, dispepsia la 38%, iar vărsăturile la 34%. Alte reacții raportate la cel puțin 20% din pacienți sunt durere abdominală, disconfort abdominal, distensie

abdominală, constipație și flatulență. Reacțiile adverse gastro-intestinale au apărut mai frecvent în timpul fazei de creștere a dozei din cadrul studiului și s-au redus odată ce pentru pacienți s-a stabilit doza maximă tolerată de lomitapidă.

Reacțiile adverse gastro-intestinale de intensitate severă au fost raportate de 6 (21%) din 29 de pacienți din studiul clinic de fază 3, cele mai frecvente fiind diareea (4 pacienți, 14%), vărsăturile (3 pacienți, 10%) și durere abdominală, distensia abdominală și/sau disconfortul abdominal (2 pacienți, 7%). Reacțiile gastro-intestinale au contribuit la motivele pentru întreruperea timpurie a studiului pentru 4 (14%) pacienți.

Reacțiile adverse de intensitate severă raportate cel mai frecvent au fost diaree (4 pacienți, 14%), vărsături (3 pacienți, 10%) și distensie abdominală și creșterea ALT (câte 2 pacienți fiecare, 7%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvența reacțiilor adverse este definită ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3 enumeră toate reacțiile adverse raportate pentru cei 35 de pacienți tratați în studiul de fază 2 UP1001 și în studiul de fază 3 UP1002/AEGR-733-005 sau în studiul de extensie a acestuia AEGR-733-012.

Tabelul 3: Frecvența reacțiilor adverse la pacienții cu HoFH

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Frecvente	Gastroenterită
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scăderea poftei de mâncare
	Cu frecvență necunoscută	Deshidratare
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli Cefălee Migrenă
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree Greață Vărsături Disconfort abdominal Dispepsie Durere abdominală Dureri în etajul abdominal superior Flatulență Distensie abdominală Constipație
	Frecvente	Gastrită Tenesme rectale Aerofagie Nevoia urgentă de a defeca Erucție Hipermotilitate intestinală Dilatare gastrică Tulburări gastrice Sindrom de reflux gastroesofagian Hemoragie hemoroidală Regurgitare
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Steatoză hepatică Hepatotoxicitate

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
		Hepatomegalie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Echimoze Papule Erupție cutanată tranzitorie eritematoasă Xantom
	Cu frecvență necunoscută	Alopecie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Cu frecvență necunoscută	Mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Oboseală
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Creșterea valorilor serice ale alanin-aminotransferazei Creșterea valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei Scădere ponderală
	Frecvente	Creșterea raportului normalizat internațional Creșterea fosfatazei alcaline sanguine Scăderea kaliemiei Scăderea carotenului Anomalii ale raportului normalizat internațional Valori anormale ale testelor funcției hepatice Timp de protrombină prelungit Creșterea transaminazelor Scăderea vitaminei E Scăderea vitaminei K

Tabelul 4 enumeră toate reacțiile adverse pentru pacienții cărora li s-a administrat lomitapidă în monoterapie (N=291) tratați în studiile de Fază 2 la pacienți cu LDL-C crescut (N=462).

Tabelul 4: Frecvența reacțiilor adverse la pacienții cu LDL-C crescut

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Gastroenterită Infecție gastro-intestinală Gripă Rinofaringită Sinuzită
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	Anemie
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Scădere a poftei de mâncare
	Mai puțin frecvente	Deshidratare Creștere a poftei de mâncare
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Parestezie Somnolență
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tumefiere oculară
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Vertij
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Leziuni faringiene Sindromul tusei de căi aeriene superioare
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree Greață Flatulență
	Frecvente	Dureri în etajul abdominal superior Distensie abdominală Durere abdominală Vărsături Disconfort abdominal Dispepsie Eructație Durere abdominală inferioară Hipermotilitate intestinală
	Mai puțin frecvente	Xerostomie Materii fecale tari Sindrom de reflux gastroesofagian Sensibilitate abdominală Disconfort epigastric Dilatare gastrică Hematemeză Hemoragie gastro-intestinală inferioară Reflux esofagian
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Hepatomegalie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Vezicule Xerodermie Hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Spasme musculare
	Mai puțin frecvente	Artralgie Mialgie Durere la nivelul extremităților Inflamație a articulațiilor Spasme musculare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Hematurie

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Oboseală Astenie
	Mai puțin frecvente	Durere toracică Frisoane Sațietate precoce Tulburări de mers Stare generală de rău Febră
Investigații diagnostice	Frecvente	Creșterea valorilor serice ale alanin-aminotransferazei Creșterea valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei Creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice Valori anormale ale testelor funcției hepatice Număr de neutrofile scăzut Număr de leucocite scăzut
	Mai puțin frecvente	Scădere ponderală Creșterea concentrației plasmatice a bilirubinei Valori crescute ale gamma-glutamilttransferazei Valori crescute al procentului de neutrofile Proteinurie Timp de protrombină prelungit Valori anormale ale testelor funcționale pulmonare Număr de leucocite crescut

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Nu există nici un tratament specific în caz de supradozaj. La rozătoare, dozele unice de lomitapidă administrate oral de ≥ 600 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om (1 mg/kg) au fost bine tolerate. Doza maximă administrată subiecților umani în studiile clinice a fost de 200 mg sub formă de doză unică; nu au existat reacții adverse.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente care modifică profilul lipidic, simple, codul ATC: C10AX12

Mecanism de acțiune

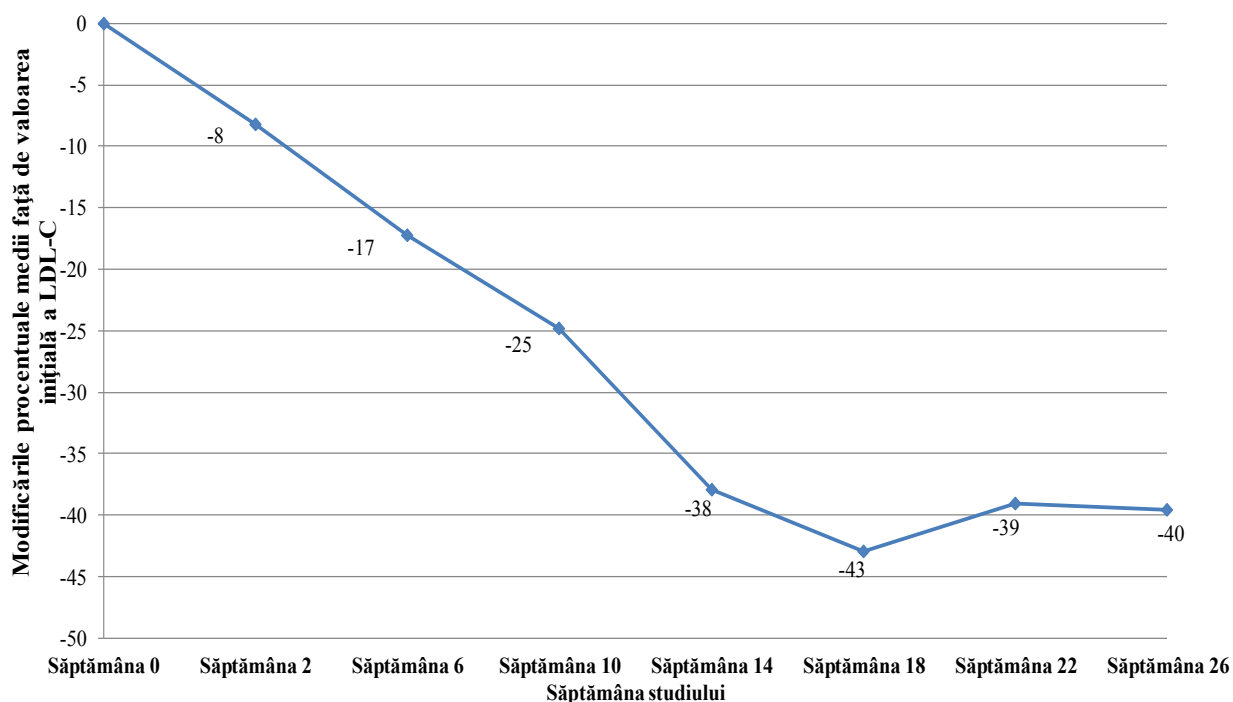
Lomitapida este un inhibitor selectiv al proteinei de transfer microzomal (MTP), o proteină de transfer intracelular al lipidelor care se găsește în lumenul reticulului endoplasmatic și este responsabilă pentru legarea și deplasarea moleculelor de lipide individuale între membrane. MTP joacă un rol esențial în gruparea lipoproteinelor care conțin apo B din ficat și intestine. Inhibarea MTP reduce secreția de lipoproteine și concentrațiile plasmatiche ale lipidelor rezultate din lipoproteine, inclusiv ale colesterolului și ale trigliceridelor.

Eficacitate și siguranță clinică

Un studiu deschis, cu un singur braț (UP1002/AEGR-733-005) a evaluat eficacitatea și siguranța lomitapidei administrate concomitent cu un regim alimentar hipolipidic și cu alte tratamente hipolipemice la pacienți adulți cu HoFH. La intrarea în studiu, pacienților li s-a indicat să țină un regim alimentar hipolipidic (<20% calorii din lipide) și tratamentele hipolipemice, inclusiv afezeza, după caz, cu 6 săptămâni înainte de momentul inițial cel puțin până în săptămâna 26. Doza de lomitapidă a fost mărită de la 5 mg la o doză tolerată maximă determinată individual de până la 60 mg. După săptămâna 26, pacienții au fost menținuți pe lomitapidă pentru a determina efectele tratamentului pe termen lung și li s-a permis să modifice tratamentele hipolipemice de fond. Studiul a asigurat în total 78 de săptămâni de tratament.

Au fost înrolați 29 de pacienți, din care 23 au ajuns până la final în săptămâna 78. Au fost incluși 16 bărbați (55%) și 13 femei (45%) cu o medie de vârstă de 30,7 ani, cu vârste cuprinse între 18 și 55 de ani. Doza medie de lomitapidă a fost de 45 mg în săptămâna 26 și de 40 mg în săptămâna 78. În săptămâna 26, modificarea procentuală medie a LDL-C de la valoarea inițială a LDL-C a fost de -40% ($p < 0,001$) în cadrul grupului în intenție de tratament (ITT). În figura 1 este prezentată modificarea procentuală medie de la valoarea inițială până în săptămâna 26 utilizând ultima observație efectuată (last observation carried forward) (LOCF) pentru fiecare evaluare.

Figura 1: Modificările procentuale medii față de valoarea inițială a LDL-C din cadrul studiului principal privind eficacitatea UP1002/AEGR-733-005 până în săptămâna 26 (obiectivul principal) folosind LOCF pentru fiecare evaluare (N=29)



Modificările concentrațiilor plasmatiche ale lipidelor și ale lipoproteinelor până în săptămâna 26 și până în săptămâna 78 a tratamentului cu lomitapidă sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Valorile absolute și procentuale ale modificărilor concentrațiilor plasmatice ale lipidelor și lipoproteinelor de la valoarea inițială până în săptămânile 26 și 78 (studiul principal privind eficacitatea UP1002/AEGR-733-005)

Parametru (unități)	Valoare inițială	Săptămâna 26/LOCF (N=29)			Săptămâna 78 (N=23)		
	Medie (DS)	Medie (DS)	% modificare	valoarea a p ^b	Medie (DS)	% modificare	valoarea p ^b
LDL-C, direct (mg/dl)	336 (114)	190 (104)	-40	<0,001	210 (132)	-38	<0,001
Colesterol total (CT) (mg/dl)	430 (135)	258 (118)	-36	<0,001	281 (149)	-35	<0,001
Apolipoproteina B (apo B) (mg/dl)	259 (80)	148 (74)	-39	<0,001	151 (89)	-43	<0,001
Trigliceride (TG) (mg/dl) ^a	92	57	-45	0,009	59	-42	0,012
Colesterol fără lipoproteine cu densitate mare (Non-HDL-C) (mg/dl)	386 (132)	217 (113)	-40	<0,001	239 (146)	-39	<0,001
Colesterol lipoproteic cu densitate foarte mică (VLDL-C) (mg/dl)	21 (10)	13 (9)	-29	0,012	16 (15)	-31	0,013
Lipoproteina (a) (Lp(a)) (nmol/l) ^a	66	61	-13	0,094	72	-4	<0,842
Colesterol lipoproteic cu densitate mare (HDL-C) (mg/dl)	44 (11)	41 (13)	-7	0,072	43 (12)	-4,6	0,246

^a Valoare mediană prezentată pentru TG și Lp(a). valoarea-p se bazează pe modificarea procentuală medie

^b Valoarea-p în modificarea procentuală medie de la valoarea de bază din testul-t împerecheat

Atât în săptămâna 26, cât și în săptămâna 78 au existat reduceri semnificative ale LDL-C, TC, apo B, TG, non-HDL-C, VLDL-C și modificări ale HDL-C care au tins să scadă în săptămâna 26 și au revenit la nivelurile inițiale în săptămâna 78.

Efectul Lojuxta asupra morbidității și mortalității de cauză cardiovasculară nu a fost determinat.

Inițial, 93% din pacienți urmau un tratament cu o statină, 76% urmau un tratament cu ezetimib, 10% cu niacină, 3% cu un chelator de acizi biliari și la 62% li se aplica afereză. La 15 din 23 de pacienți (65%) li s-a redus tratamentul hipolipemiant în săptămâna 78, inclusiv reducerile/întreruperile planificate și neplanificate. Afereza a fost întreruptă, în săptămâna 26, la 3 din 13 pacienți care urmau această procedură iar frecvența a fost redusă la 3 dintre pacienți cu menținerea nivelurilor scăzute de LDL-C până în săptămâna 78. Beneficiul clinic al reducerii tratamentului hipolipemiant de fond, inclusiv al aferezei, nu este sigur.

Din cei 23 de pacienți care au ajuns până la final în săptămâna 26, la acel moment 19 (83%) au avut reduceri ale LDL-C \geq 25% cu 8 (35%) având LDL-C <100 mg/dl și 1 având LDL-C <70 mg/dl.

În acest studiu, 10 pacienți au prezentat creșteri ale AST și/sau ale ALT >3 x LSVN (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6: Cele mai mari rezultate ale analizelor funcționale hepatice după prima doză (studiul principal privind eficacitatea UP1002/AEGR-733-005)

Parametru/Anomalie	N (%)
ALT	
Număr de pacienți cu evaluări	29
>3 până la ≤ 5 x LSVN	6 (20,7)
>5 până la ≤ 10 x LSVN	3 (10,3)
>10 până la ≤ 20 x LSVN	1 (3,4)
>20 x LSVN	0
AST	
Număr de pacienți cu evaluări	29
>3 până la ≤ 5 x LSVN	5 (17,2)
>5 până la ≤ 10 x LSVN	1 (3,4)
>10 până la ≤ 20 x LSVN	0
>20 x LSVN	0

Creșterile ALT și/sau AST >5 x LSVN au fost gestionate prin reducerea dozei sau suspendarea temporară a administrării lomitapidei și toți pacienții au putut să continue tratamentul cu medicamentul studiat. Nu au fost observate creșteri semnificative clinic ale bilirubinemiei sau ale fosfatazei alcaline. Lipidele hepatice au fost determinate prospectiv folosind SRM la toți pacienții eligibili în timpul studiului clinic (Tabelul 7). Datele de la pacienții individuali la care au fost repetate determinările după oprirea tratamentului cu lomitapidă indică faptul că acumularea de lipide hepatice este reversibilă, însă nu se știe dacă rămân sechele din punct de vedere histologic.

Tabelul 7: Modificările maxime absolute ale procentajului lipidelor hepatice (studiul principal privind eficacitatea UP1002/AEGR-733-005)

Creșterea maximă absolută a procentajului lipidelor hepatice	Faza de eficacitate Săptămânile 0-26 N (%)	Faza de siguranță Săptămânile 26-78 N (%)	Întregul studiu Săptămânile 0-78 N (%)
Numărul de pacienți evaluabili	22	22	23
$\leq 5\%$	9 (41)	6 (27)	5 (22)
>5% până la $\leq 10\%$	6 (27)	8 (36)	8 (35)
>10% până la $\leq 15\%$	4 (18)	3 (14)	4 (17)
>15% până la $\leq 20\%$	1 (5)	4 (18)	3 (13)
>20% până la $\leq 25\%$	1 (5)	0	1 (4)
>25%	1 (5)	1 (5)	2 (9)

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Lojuxta la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul HoFH (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea orală absolută a lomitapidei este de 7 %. Absorbția nu este limitată de penetrarea medicamentului prin bariera intestinală, însă este influențată în mare măsură de un efect de prim pasaj hepatic extins. Concentrațiile plasmatice maxime de lomitapidă au fost atinse la 4-8 ore după administrarea orală. Farmacocinetica lomitapidei este aproximativ proporțională cu doza pentru dozele orale unice în intervalul terapeutic. Dozele mai mari de 60 mg sugerează o tendință de nelinearitate și nu sunt recomandate.

La dozarea multiplă, C_{max} și ASC au crescut aproximativ proporțional cu doza de lomitapidă. C_{max} și ASC au crescut fie după o masă bogată în lipide (77 % și respectiv 58 %), fie după o masă săracă în lipide (70 % și respectiv 28 %). Acumularea lomitapidei în plasmă a fost în concordanță cu cea preconizată după o doză unică care a urmat administrării orale, o dată pe zi, mai mari de 25 mg timp de până la 4 săptămâni. Variabilitatea interindividuală a ASC-ului lomitapidei a fost de aproximativ 50 %.

La starea de echilibru, acumularea lomitapidei a fost de 2,7 la 25 mg și de 3,9 la 50 mg.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul distribuției de lomitapidă a fost mare (în medie=1 200 litri) în pofida unui grad mare (>99,8 %) al legării de proteinele plasmatice. În studiile pe animale, lomitapida s-a acumulat în concentrații mari (200 de ori) în ficat.

Metabolizare

Lomitapida este intens metabolizată, în special de CYP3A4. Izoformele CYP 2E1, 1A2, 2B6, 2C8 și 2C19 sunt implicate într-o mai mică măsură, iar izoformele 2D6 și 2C9 nu sunt implicate în metabolizarea lomitapidei.

Eliminare

După administrarea unei doze sub formă de soluție orală marcată radioactiv la subiecți sănătoși, 93 % din doza administrată s-a regăsit în urină și în materiile fecale. Aproximativ 33 % din radioactivitate a fost excretată în urină sub formă de metaboliți. Restul a fost excretat în materiile fecale, în principal sub formă de metaboliți oxidați. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al lomitapidei a fost de aproximativ 29 de ore.

Grupe speciale de pacienți

Datele din studiul clinic pivot au fost analizate din punct de vedere al impactului covariatelor potențiale asupra expunerii lomitapidei. Dintre parametrii examinați [rasă, indice al masei corporale (IMC), sex, greutate, vârstă], numai IMC a putut fi clasificat drept covariată potențială.

Vârstă și sex

Nu a existat niciun efect relevant clinic al vârstei (18-64 ani) sau al sexului asupra farmacocineticii lomitapidei.

Rasă

Nu este necesară adaptarea dozei la pacienții albi sau latino-americani. Nu există suficiente informații pentru a determina dacă Lojuxta necesită adaptarea dozei la alte rase. Totuși, deoarece medicamentul este administrat în doze crescătoare în concordanță cu siguranța și tolerabilitatea fiecărui pacient în parte, nu se recomandă nicio adaptare a schemei de dozare în funcție de rasă.

Insuficiență renală

La populația cu insuficiență renală, lomitapida a fost studiată numai la pacienți cu insuficiență renală în stadiu terminal (IRST). Un studiu farmacocinetic la pacienți cu IRST cărora li se efectua dializă a demonstrat o creștere cu 36 % a concentrației plasmatice medii de lomitapidă comparativ cu subiecții sănătoși din grupul de control. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminal al lomitapidei nu a fost afectat.

Insuficiență hepatică

A fost efectuat un studiu deschis, cu doză unică, pentru a evalua farmacocinetica lomitapidei 60 mg la voluntari sănătoși cu funcție hepatică normală, în comparație cu pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) și moderată (Child-Pugh B). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, ASC-ul și C_{max} ale lomitapidei au fost mai mari cu 164 % și respectiv cu 361 %, comparativ cu voluntarii sănătoși. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, ASC-ul și C_{max} ale lomitapidei au fost mai mari cu 47 % și respectiv cu 4%, în comparație cu voluntarii sănătoși. Lojuxta nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh 10-15).

Copii și adolescenți

Lojuxta nu a fost studiată la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

Pacienți vârstnici

Lojuxta nu a fost studiată la pacienți cu vârsta de 65 de ani sau peste.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile toxicologice cu doză orală repetată la rozătoare și câini, principalele rezultate legate de medicament au fost acumularea de lipide în intestinul subțire și/sau ficat asociate cu scăderea nivelurilor colesterolului și/sau ale trigliceridelor serice. Aceste modificări sunt secundare mecanismului de acțiune al lomitapidei. Alte modificări legate de ficat în studiile de toxicitate cu doză repetată la șobolani și câini au inclus creșterea aminotransferazelor serice, inflamație subcutată (numai la șobolani) și necroză uniceulară. Într-un studiu cu doză repetată, cu durata de 1 an, la câini, nu au existat modificări microscopice în ficat, deși AST-ul seric a crescut ușor la femele.

Histiocitoza pulmonară a fost observată la rozătoare. Scăderea parametrilor eritrocitari, precum și poikilocitoză și/sau anisocitoză au fost observate la câini. Toxicitatea la nivel testicular a fost observată la câini la de 205 ori expunerea la om (ASC) de 60 mg, în cadrul unui studiu cu durata de 6 luni. Nu au fost observate reacții adverse asupra testiculelor în cadrul unui studiu cu durata de 1 an, la câini, la de 64 de ori expunerea la om de 60 mg.

În cadrul unui studiu de carcinogenitate alimentară la șoareci, lomitapida a fost administrată timp de până la 104 săptămâni la doze cuprinse între 0,3 și 45 mg/kg/zi. Au existat creșteri semnificative din punct de vedere statistic ale incidenței adenoamelor și carcinoamelor hepatice la doze $\geq 1,5$ mg/kg/zi la masculi (≥ 2 ori expunerea la om de 60 mg zilnic pe baza ASC) și $\geq 7,5$ mg/kg/zi la femele (≥ 9 ori expunerea la om de 60 mg zilnic pe baza ASC). Incidența carcinoamelor intestinului subțire și/sau a adenoamelor și carcinoamelor combinate (tumori rare la șoareci) a crescut semnificativ la doze ≥ 15 mg/kg/zi la masculi (≥ 26 de ori expunerea la om de 60 mg zilnic pe baza ASC) și ≥ 15 mg/kg/zi la femele (≥ 22 de ori expunerea la om de 60 mg zilnic pe baza ASC).

În cadrul unui studiu de carcinogenitate orală la șobolani, lomitapida a fost administrată timp de până la 99 de săptămâni, la doze de până la 7,5 mg/kg/zi la masculi și de 2,0 mg/kg/zi la femele. Fibroza hepatică focală a fost observată la masculi și la femele, iar degenerarea chistică hepatică a fost observată numai la masculi. La masculii tratați cu doze mari, s-a observat o incidență crescută a adenomului celulelor acinare pancreatice la de 6 ori expunerea la om de 60 mg pe baza ASC.

Lomitapida nu a fost mutagenă sau genotoxică în cadrul unei serii de studii *in vitro* și *in vivo*.

Lomitapida nu a avut efecte asupra funcției de reproducere la șobolani femele la doze de până la 1 mg/kg sau la șobolani masculi la doze de până la 5 mg/kg. Expunerile sistemice la lomitapidă la aceste doze s-au stabilit a fi de 4 ori mai mari (la femele) și de 5 ori mai mari (la masculi) decât expunerea la om de 60 mg pe baza ASC.

Lomitapida a fost teratogenă la șobolan în absența toxicității materne la o expunere (ASC) stabilită a fi dublă față de cea la om de 60 mg. Nu au existat dovezi de toxicitate embrio-fetală la iepuri la de 3 ori doza maximă recomandată la om (DMRO) de 60 mg pe baza suprafeței corporale. Toxicitatea embrio-fetală a fost observată la iepuri în absența toxicității materne la $\geq 6,5$ ori DMRO. La dihori, lomitapida a fost atât toxică pentru mamă, cât și teratogenă la < 1 dată DMRO.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Amidon pregelatinizat (porumb)
Amidonglicolat de sodiu
Celuloză microcristalină
Lactoză monohidrat
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)

Cerneală de inscripționare

Shellac
Oxid negru de fer (E172)
Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEID) prevăzut cu sigiliu cu inducție din poliester/folie de aluminiu/carton și capac din polipropilenă cu filet.

Dimensiunile ambalajului:
28 de capsule

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Lakeside House
1 Furzeground Way
Stockley Park East
Uxbridge UB11 1BD
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/851/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate referitoare la acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lojuxta 40 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține mesilat de lomitapidă, echivalent cu lomitapidă 40 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține 259,79 mg de lactoză (sub formă de monohidrat) (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule.

Capsula are capac galben/corp alb și dimensiunea de 23,4 mm, având imprimată cu cerneală neagră „40 mg” pe corp și „A733” pe capac.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Lojuxta este indicat ca adjuvant pentru un regim alimentar hipolipidic și pentru alte medicamente hipolipemice, cu sau fără afereza lipoproteinei cu densitate mică (LDL), la pacienții adulți cu hipercolesterolemie familială homozigotă (HoFH).

Trebuie obținută confirmarea genetică a HoFH când este posibil. Trebuie excluse alte forme ale hiperlipoproteinemiei primare și alte cauze secundare ale hipercolesterolemiei (de exemplu, sindrom nefrotic, hipotiroidism).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Lojuxta trebuie inițiat și monitorizat numai de către un medic cu experiență în tratarea tulburărilor lipidice.

Doze

Doza inițială recomandată este de 5 mg o dată pe zi. După 2 săptămâni, pe baza unei siguranțe și tolerabilități acceptabile, doza poate fi mărită la 10 mg, iar apoi, la intervale de minimum 4 săptămâni, la 20 mg, 40 mg și până la doza maximă recomandată de 60 mg (vezi pct. 4.8).

Doza trebuie mărită gradat pentru a reduce la minimum incidența și severitatea reacțiilor adverse gastro-intestinale și creșterea valorilor aminotransferazei.

Administrarea împreună cu alimente poate mări expunerea la Lojuxta. Lojuxta trebuie luată pe stomacul gol, la cel puțin 2 ore după masa de seară, deoarece conținutul lipidic al unei mese recente poate avea un efect negativ asupra tolerabilității gastro-intestinale.

Apariția și severitatea reacțiilor adverse gastro-intestinale asociate cu utilizarea Lojuxta scad în prezența unui regim alimentar hipolipidic. Înainte de inițierea tratamentului cu Lojuxta, pacienții trebuie să urmeze un regim alimentar care să furnizeze mai puțin de 20% din energie din lipide, iar acest regim alimentar trebuie continuat pe durata tratamentului. Trebuie oferite recomandări privind regimul alimentar.

Pacienții trebuie să evite consumul de suc de grepfrut (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Pentru pacienții tratați cu doză de întreținere stabilă de Lojuxta cărora li se administrează atorvastatină, fie:

- administrați separat dozele medicamentelor la interval de 12 ore.

SAU

- reduceți la jumătate doza de Lojuxta.

Pacienții tratați cu 5 mg trebuie să rămână la 5 mg.

Ulterior poate fi avută în vedere modificarea atentă a dozei în funcție de răspunsul LDL-C și de siguranță/tolerabilitate. La întreruperea administrării atorvastatinei, doza de Lojuxta trebuie mărită în funcție de răspunsul LDL-C și de siguranță/tolerabilitate.

Pentru pacienții tratați cu o doză de întreținere stabilă de Lojuxta cărora li se administrează orice alt inhibitor slab al CYP3A4, administrați separat dozele medicamentelor (Lojuxta și inhibitorul slab al CYP3A4) la interval de 12 ore.

Aveți în vedere limitarea dozei maxime de Lojuxta în funcție de răspunsul LDL-C dorit.

Sunt necesare precauții suplimentare dacă se administrează mai mult de un inhibitor slab al CYP3A4 în asociere cu Lojuxta.

Pe baza observațiilor din studiile clinice privind scăderea nivelurilor acizilor grași esențiali și a celor ale vitaminei E, pacienții trebuie să ia zilnic suplimente alimentare care să asigure un aport de 400 UI de vitamina E și aproximativ 200 mg de acid linoleic, 110 mg acid eicosapentaenoic (EPA), 210 mg acid alfa linolenic (ALA) și 80 mg acid docosahexaenoic (DHA) pe zi, pe toată durata tratamentului cu Lojuxta.

Pacienți vârstnici

Există o experiență limitată cu privire la utilizarea Lojuxta la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste. Prin urmare, trebuie acordată o atenție specială la acești pacienți.

Întrucât schema de tratament recomandată presupune pornirea de la limita inferioară a intervalului de dozare și creșterea prudentă în funcție de tolerabilitatea individuală a pacientului, nu se recomandă o adaptare a schemei de tratament pentru vârstnici.

Insuficiență hepatică

Lojuxta este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, inclusiv la pacienții cu teste anormale, persistente și inexplicabile, ale funcției hepatice. (vezi pct. 5.2).

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) nu trebuie să depășească 40 mg zilnic.

Insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de dializă nu trebuie să depășească 40 mg zilnic (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Lojuxta la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu a fost stabilită și, prin urmare, este contraindicată utilizarea acestui medicament la copii și adolescenți. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă și cei cu teste anormale, persistente și inexplicabile ale funcției hepatice.
- Pacienți cunoscuți cu boală intestinală semnificativă sau cronică, cum sunt boala inflamatorie intestinală sau malabsorbția.
- Administrarea concomitentă a >40 mg de simvastatină (vezi pct. 4.5).
- Utilizarea concomitentă a Lojuxta cu inhibitori puternici sau moderați ai citocromului P450 (CYP) 3A4 [de exemplu, antifungice azolice cum sunt itraconazol, fluconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol; antibiotice macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina; antibiotice ketolide cum este telitromicina; inhibitori ai proteazei HIV; blocantele canalelor de calciu diltiazem și verapamil și antiaritmicii dronedaronă (vezi pct. 4.5)].
- Sarcina (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Anomalii ale enzimelor hepatice și monitorizarea funcției hepatice

Lomitapida poate produce creșteri ale valorii alanin-aminotransferazei [ALT] și ale aspartat-aminotransferazei [AST] și steatoză hepatică. Nu se cunoaște măsura în care steatoza hepatică asociată lomitapidei favorizează creșterea valorilor aminotransferazei. Deși nu au fost raportate cazuri de disfuncție hepatică [valori crescute ale aminotransferazei asociate cu creșterea bilirubinemiei sau a valorii raportului normalizat internațional (INR, International Normalized Ratio)] sau cu insuficiență hepatică, există motive de îngrijorare cu privire la faptul că lomitapida ar putea induce steatohepatita care, în decurs de câțiva ani, poate evolua la ciroză. Ar fi fost puțin probabil ca studiile clinice care susțin siguranța și eficacitatea lomitapidei în HoFH să detecteze acest rezultat advers, date fiind dimensiunile și durata acestora.

Creșterea valorilor aminotransferazelor (ALT și/sau AST) este asociată cu lomitapida (vezi pct. 5.1). Nu au existat creșteri concomitente sau ulterioare semnificative clinic ale bilirubinei serice, ale INR sau ale fosfatazei alcaline. Modificările enzimelor hepatice apar cel mai adesea în timpul creșterii dozei, însă pot apărea oricând în timpul tratamentului.

Monitorizarea testelor funcției hepatice

Înainte de inițierea tratamentului cu Lojuxta, se determină ALT, AST, fosfataza alcalină, bilirubina totală, gamma-glutamil transferaza (gamma-GT) și albumina serică. Medicamentul este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă și la cei cu teste anormale, persistente și inexplicabile, ale funcției hepatice. În cazul în care valorile inițiale ale testelor hepatice sunt anormale, trebuie să aveți în vedere inițierea administrării medicamentului după investigarea adecvată efectuată

de un gastroenterolog și după ce se găsește o explicație pentru valorile anormale inițiale sau după ce acestea se remit.

În timpul primului an, se măsoară valorile testelor hepatice (cel puțin ALT și AST) înainte de fiecare creștere a dozei sau lunar, oricare dintre aceste situații survine mai întâi. După primul an, se realizează aceste teste cel puțin o dată la 3 luni și înainte de orice creștere a dozei. Reduceți doza de Lojuxta dacă se observă creșteri ale valorilor aminotransferazei și opriți tratamentul în cazul creșterilor persistente sau semnificative clinic (pentru recomandări specifice vezi Tabelul 1).

Modificarea dozei pe baza creșterii valorilor aminotransferazelor hepatice

Tabelul 1 centralizează recomandările pentru adaptarea dozei și pentru monitorizarea pacienților care prezintă valori crescute ale aminotransferazei în timpul tratamentului cu Lojuxta.

Tabelul 1: Adaptarea dozei și monitorizarea pacienților cu valori crescute ale aminotransferazelor

ALT sau AST	Recomandări pentru tratament și monitorizare*
≥3x și <5x Limita superioară a valorilor normale (LSVN)	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmați creșterea prin repetarea determinării după o săptămână. • Dacă aceasta se confirmă, reduceți doza și efectuați teste hepatice suplimentare (cum sunt fosfataza alcalină, bilirubina totală și INR) în cazul în care acestea nu au fost determinate deja. • Repetați testele săptămânal și opriți administrarea dacă există semne anormale privind funcția hepatică (creșterea bilirubinemiei sau a INR), dacă nivelurile aminotransferazei depășesc de 5x LSVN sau dacă nivelurile aminotransferazei nu scad sub de 3x LSVN în decurs de aproximativ 4 săptămâni. Îndrumați pacienții cu creșteri persistente ale aminotransferazei >3x LSVN către un gastroenterolog pentru investigații suplimentare. • Dacă reluați administrarea Lojuxta după ce nivelurile aminotransferazei au remis până la <3x LSVN, trebuie să aveți în vedere reducerea dozei și monitorizarea mai frecventă a testelor hepatice.
≥5x LSVN	<ul style="list-style-type: none"> • Opriți administrarea și efectuați teste hepatice suplimentare (cum sunt fosfataza alcalină, bilirubina totală și INR) în cazul în care nu au fost determinate deja. Dacă nivelurile aminotransferazei nu scad sub de 3x LSVN în decurs de aproximativ 4 săptămâni, îndrumați pacientul către un gastroenterolog pentru investigații suplimentare. • Dacă reluați administrarea Lojuxta după ce nivelurile aminotransferazei au remis <3x LSVN, reduceți doza și monitorizați mai frecvent testele hepatice.

*Recomandări bazate pe o LSVN de aproximativ 30-40 unități internaționale/l.

În cazul în care creșterea valorilor aminotransferazei este însoțită de simptome clinice de afectare hepatică (cum sunt greață, vărsături, durere abdominală, febră, icter, letargie, simptome asemănătoare gripei), creșteri ale bilirubinemiei ≥2x LSVN sau afecțiune hepatică activă, întrerupeți tratamentul cu Lojuxta și îndrumați pacientul către un gastroenterolog pentru investigații suplimentare.

Reluarea tratamentului poate fi avută în vedere dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile asociate cu afecțiunea hepatică potențială.

Steatoza hepatică și riscul de afecțiune hepatică evolutivă

În concordanță cu mecanismul de acțiune al lomitapidei, majoritatea pacienților tratați au prezentat creșteri ale conținutului de lipide de la nivel hepatic. Într-un studiu deschis de fază 3, 18 din 23 de

pacienți cu HoFH au dezvoltat steatoză hepatică (lipide hepatice >5,56%) astfel cum s-a determinat prin spectroscopie prin rezonanță magnetică nucleară (SRM) (vezi pct. 5.1). Creșterea mediană absolută a lipidelor hepatice a fost de 6% atât după 26 de săptămâni, cât și după 78 de săptămâni de tratament, de la 1% la valoarea inițială, determinată prin SRM. Steatoza hepatică reprezintă un factor de risc pentru afecțiunea hepatică evolutivă, inclusiv pentru steatohepatită și pentru ciroză. Nu sunt cunoscute consecințele pe termen lung ale steatozei hepatice asociate tratamentului cu Lojuxta. Datele clinice sugerează că acumularea de lipide hepatice este reversibilă după oprirea tratamentului cu Lojuxta, însă nu este cunoscut dacă rămân sechele histologice, mai ales după administrare îndelungată.

Monitorizarea pentru dovezi de afecțiune hepatică evolutivă.

Trebuie efectuat un screening regulat pentru steatohepatită/fibroză, la momentul inițial și anual prin următoarele evaluări imagistice și ale bioindicatorilor:

- Imagistică pentru elasticitatea țesuturilor, de exemplu, Fibroscan, elastografie ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse, imagistică prin impulsul de difuziune a forței acustice) sau elastografie prin rezonanță magnetică (RM)
- Gamma-GT și albumina serică pentru detectarea posibilei afectări hepatice
- Cel puțin un marker din fiecare dintre următoarele categorii:
 - proteina C reactivă cu sensibilitate ridicată (hs-CRP), viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), CK-18 Fragment, NashTest (inflamarea ficatului)
 - testul amplificat pentru fibroză hepatică (Enhanced Liver Fibrosis) (ELF), Fibrometer, raportul AST/ALT, scorul Fib-4, Fibrotest (fibroză hepatică)

Realizarea acestor analize și interpretarea lor trebuie să implice colaborarea dintre medicul curant și gastroenterolog. Pacienții cu rezultate care sugerează prezența steatohepatitei sau a fibrozei trebuie avuți în vedere pentru biopsia hepatică.

Dacă un pacient are steatohepatită sau fibroză dovedită pe cale biopsică, trebuie reevaluat raportul beneficiu-risc și, dacă este necesar, tratamentul trebuie oprit.

Deshidratare

După punerea pe piață a medicamentului au fost raportate cazuri de deshidratare și spitalizare la pacienții tratați cu lomitapidă. Pacienții tratați cu lomitapidă trebuie avertizați în privința riscului posibil de deshidratare în asociere cu reacții adverse gastro-intestinale și trebuie să li se recomande să ia măsuri de precauție pentru a evita depleția hidrică.

Utilizarea concomitentă de inhibitori CYP3A4

Lomitapida pare a fi un substrat sensibil pentru metabolismul CYP3A4. Inhibitorii CYP3A4 măresc expunerea la lomitapidă, inhibitorii puternici mărind expunerea de aproximativ 27 de ori. Este contraindicată utilizarea concomitentă de inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4 cu Lojuxta (vezi pct. 4.3). În studiile clinice cu lomitapidă, un pacient cu HoFH a prezentat creșterea apreciabilă a valorilor aminotransferazei (ALT 24x LSVN, AST 13x LSVN) într-un interval de câteva zile de la inițierea administrării claritromicinei, un inhibitor puternic al CYP3A4. Dacă tratamentul cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4 nu poate fi evitat, administrarea Lojuxta trebuie oprită în cursul tratamentului.

Este de așteptat ca inhibitorii slabi ai CYP3A4 să mărească expunerea la lomitapidă când sunt administrați simultan. Atunci când este administrată cu atorvastatină, doza de Lojuxta trebuie fie administrată separat la interval de 12 ore, fie redusă la jumătate (vezi pct. 4.2). Doza de Lojuxta trebuie administrată la interval de 12 ore de orice alt inhibitor slab al CYP3A4.

Utilizarea concomitentă de inductori CYP3A4

Ar fi de așteptat ca medicamentele care induc CYP3A4 să mărească viteza și gradul de metabolizare a lomitapidei. Inductorii CYP3A4 își exercită efectul într-un mod dependent de timp și este posibil ca, după introducerea tratamentului, să dureze cel puțin 2 săptămâni pentru atingerea efectului maxim. Dimpotrivă, la încetarea tratamentului, inducția CYP3A4 poate necesita cel puțin 2 săptămâni pentru a scădea.

Administrarea concomitentă a unui inductor CYP3A4 ar trebui să reducă efectul Lojuxta. Este posibil ca impactul asupra eficacității să fie variabil. Când se administrează concomitent inductori CYP3A4 (adică aminoglutetimidă, nafcilină, inhibitori nonnucleozidici de reverstranscriptază, fenobarbital, rifampicină, carbamazepină, pioglitazonă, glucocorticoizi, modafinil și fenitoină) cu Lojuxta, trebuie avută în vedere posibilitatea unei interacțiuni medicamentoase care afectează eficacitatea. Trebuie evitată utilizarea sunătoare (Hypericum perforatum) în asociere cu Lojuxta.

Se recomandă creșterea frecvenței evaluării LDL-C în timpul unei astfel de utilizări concomitente și să fie avută în vedere creșterea dozei de Lojuxta pentru a se asigura nivelul dorit de eficacitate în cazul în care inductorul CYP3A4 este destinat utilizării cronice. La întreruperea inductorului CYP3A4, trebuie avută în vedere posibilitatea de creștere a expunerii și poate fi necesară o reducere a dozei de Lojuxta.

Utilizarea concomitentă de inhibitori de HMG-CoA reductază („statine”)

Lomitapida mărește concentrațiile plasmatice ale statinelor. Pacienții cărora li se administrează Lojuxta ca medicație adjuvantă la tratamentul cu o statină trebuie monitorizați pentru evenimentele adverse asociate cu utilizarea dozelor mari de statine. Statinele pot produce ocazional miopatie. În cazuri rare, miopia poate lua forma rabdomiolizei cu sau fără insuficiență renală acută secundară mioglobinuriei și poate avea evoluție letală. Toți pacienții cărora pe lângă o statină li se administrează Lojuxta trebuie să fie informați cu privire la riscul potențial crescut de miopatie și trebuie să li se spună să raporteze imediat orice durere musculară inexplicabilă, sensibilitate la palpare sau slăbiciune. Nu trebuie utilizate doze de simvastatină >40 mg în asociere cu Lojuxta (vezi pct. 4.3).

Suc de grepfrut

Sucul de grepfrut trebuie eliminat din alimentație cât timp pacienții sunt tratați cu Lojuxta.

Riscul de coagulare la doze mai mici sau mai mari decât cele terapeutice în asociere cu anticoagulante pe bază de cumarină

Lomitapida mărește concentrațiile plasmatice ale warfarinei. Creșterea dozei de Lojuxta poate determina anticoagulare mai mare decât nivelul terapeutic, iar scăderea dozei poate determina anticoagulare mai mică decât nivelul terapeutic. Dificultatea în controlarea INR a contribuit la întreruperea timpurie a studiului de fază 3 pentru unul din cinci dintre pacienții cărora li se administra concomitent warfarină. Pacienților cărora li se administrează warfarină trebuie să li se monitorizeze în mod regulat INR-ul, mai ales după orice modificare a dozei de Lojuxta. Doza de warfarină trebuie adaptată astfel cum este indicat din punct de vedere clinic.

Consumul de alcool etilic

Alcoolul etilic poate mări nivelurile lipidelor hepatice și poate induce sau exacerba leziuni hepatice. În studiul de fază 3, 3 din 4 pacienți cu creșteri ale ALT >5x LSVN au raportat un consum de alcool etilic peste limitele recomandate în protocol. Este contraindicat consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu Lojuxta.

Agenti hepatotoxici

Este necesară precauție când Lojuxta este utilizată în asociere cu alte medicamente cunoscute ca având potențial de hepatotoxicitate, cum sunt isotretinoină, amiodaronă, acetaminofen (>4 g/zi timp de ≥ 3

zile/săptămână), metotrexat, tetraciline și tamoxifen. Nu se cunoaște efectul administrării concomitente a Lojuxta cu alte medicamente hepatotoxice. Poate fi justificată monitorizarea mai frecventă a analizelor hepatice.

Absorbția redusă a vitaminelor liposolubile și a acizilor grași în ser

Dat fiind mecanismul de acțiune al lomitapidei în intestinul subțire, acesta poate reduce absorbția nutrienților liposolubili. În studiul de fază 3, pacienților li s-au administrat zilnic suplimente alimentare cu vitamina E, acid linoleic, ALA, EPA și DHA. În acest studiu, nivelurile medii serice ale vitaminei E, ALA, acidului linoleic, EPA, DHA și ale acidului arahidonic au scăzut de la momentul inițial până în săptămâna 26, însă s-au menținut peste limita inferioară a intervalului de referință. Consecințele clinice adverse ale acestor reduceri nu au fost observate în asociere cu tratamentul cu lomitapidă de până la 78 de săptămâni. Pacienții tratați cu Lojuxta trebuie să ia zilnic suplimente care conțin 400 unități internaționale de vitamina E și aproximativ 200 mg de acid linoleic, 210 mg ALA, 110 mg EPA și 80 mg DHA.

Măsuri contraceptive la femeile cu potențial fertil

Înainte de inițierea tratamentului la femeile *cu potențial fertil*, trebuie oferite recomandări adecvate privind metode contraceptive eficiente și trebuie inițiate măsuri contraceptive eficiente. Pacientele care iau contraceptive orale pe bază de estrogeni trebuie informate cu privire la posibila pierdere a eficacității acestora din cauza diareii și/sau vărsăturilor (vezi pct. 4.5). Contraceptivele orale care conțin estrogeni sunt inhibitori slabi ai CYP3A4 (vezi pct. 4.2).

Pacientele trebuie informate să contacteze imediat medicul curant și să oprească administrarea Lojuxta dacă rămân gravide (vezi pct. 4.6).

Lactoză

Lojuxta conține lactoză și prin urmare nu trebuie administrat pacienților cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra Lojuxta și alte forme de interacțiune

Tabelul 2: Interacțiuni între Lojuxta și alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente	Efectele asupra nivelurilor de lomitapidă	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Lojuxta
Inhibitori ai CYP3A4	Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată concomitent cu ketoconazol 200 mg, un inhibitor puternic al CYP3A4, de două ori pe zi, ASC-ul lomitapidei a crescut de aproximativ 27 de ori, iar C_{max} a crescut de aproximativ 15 ori. Nu au fost studiate interacțiunile dintre inhibitorii moderați ai CYP3A4 și lomitapidă. Se preconizează ca inhibitorii moderați ai CYP3A4 să aibă un impact substanțial asupra farmacocineticii lomitapidei. Pe	Este contraindicată utilizarea inhibitorilor CYP3A4 puternici sau moderați în asociere cu Lojuxta. Dacă nu poate fi evitat tratamentul cu antifungice azolice (de exemplu, itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol), cu antiaritmicii dronedaronă, cu antibiotice macrolide (de exemplu, eritromicină, claritromicină), cu antibiotice ketolide (de exemplu, telitromicină), cu inhibitori ai proteazei HIV și cu blocantele canalelor de calciu diltiazem și verapamil, terapia cu Lojuxta trebuie întreruptă în timpul tratamentului (vezi pct. 4.3 și 4.4). Sucul de grepfrut este un inhibitor

Medicamente	Efectele asupra nivelurilor de lomitapidă	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Lojuxta
	<p>baza rezultatelor din studiul cu inhibitorul puternic CYP3A4, ketoconazol, și a datelor istorice pentru modelul de test CYP3A4 cu midazolam, se preconizează ca utilizarea concomitentă a inhibitorilor moderați ai CYP3A4 să crească expunerea la lomitapidă de 4-10 ori.</p> <p>Este de așteptat ca inhibitorii slabi ai CYP3A4 să mărească expunerea la lomitapidă atunci când sunt administrați concomitent.</p> <p>Atunci când lomitapida 20 mg a fost administrată concomitent cu atorvastatina, un inhibitor slab al CYP3A4, ASC-ul și C_{max} ale lomitapidei au crescut de aproximativ 2 ori. Când doza de lomitapidă a fost luată la interval de 12 ore de atorvastatină, nu a fost observată nicio creștere semnificativă clinic a expunerii la lomitapidă.</p> <p>Atunci când lomitapida 20 mg a fost administrată concomitent sau la interval de 12 ore cu etinilestradiol/norgestimat, un inhibitor slab al CYP3A4, nu a fost observată nicio creștere semnificativă clinic a expunerii la lomitapidă.</p>	<p>moderat al CYP3A4 și se preconizează să crească în mod substanțial expunerea la lomitapidă. Pacienții care iau Lojuxta trebuie să evite consumul de suc de grepfrut. Atunci când este administrată cu atorvastatina, doza de Lojuxta trebuie administrată separat la interval de 12 ore sau trebuie redusă la jumătate (vezi pct. 4.2). Doza de Lojuxta trebuie administrată separat la interval de 12 ore de orice alți inhibitori slabi ai CYP3A4 utilizați concomitent. Exemplele de inhibitori slabi ai CYP3A4 includ: alprazolam, amidaronă, amlodipină, atorvastatină, azitromicină, bicalutamidă, cilostazol, cimetidină, ciclosporină, clotrimazol, fluoxetină, fluvoxamină, fosaprepitant, ginkgo, <i>Hydrastis canadensis</i>, izoniazidă, ivacaftor, lacidipină, lapatinib, linagliptin, nilotinib, contraceptive orale care conțin estrogeni, pazopanib, ulei de mentă, propiverină, ranitidină, ranolazină, roxitromicină, portocale amare, tacrolimus, ticagrelor, și tolvaptan. Această listă nu are caracter exhaustiv, iar medicii care prescriu medicamente trebuie să verifice informațiile privind prescrierea medicamentelor care urmează a fi administrate în asociere cu Lojuxta pentru potențialele interacțiuni mediate de CYP3A4.</p> <p>Nu a fost testat efectul administrării a mai mult de un inhibitor slab al CYP3A4, însă efectul asupra expunerii la lomitapidă se preconizează a fi mai mare decât în cazul administrării concomitente a inhibitorilor individuali în asociere cu lomitapidă.</p> <p>Sunt necesare precauții suplimentare dacă se administrează mai mult de un inhibitor slab al CYP3A4 în asociere cu Lojuxta.</p>
Inductori ai CYP3A4	<p>Ar fi de așteptat ca medicamentele care induc CYP3A4 să mărească viteza și gradul de metabolizare a lomitapidei. În consecință, aceasta ar trebui să reducă efectul lomitapidei. Impactul asupra eficacității este posibil să fie variabil.</p>	<p>Atunci când se administrează concomitent inductori CYP3A4 (adică aminoglutetimidă, nafcilin, inhibitori nonnucleozidici de reverstranscriptază, fenobarbital, rifampicină, carbamazepină, pioglitazonă, sunătoare, glucocorticoizi, modafinil și fenitoină) cu Lojuxta, trebuie avută în vedere posibilitatea unei interacțiuni medicamentoase care afectează eficacitatea. Se recomandă</p>

Medicamente	Efectele asupra nivelurilor de lomitapidă	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Lojuxta
		creșterea frecvenței evaluării LDL-C în timpul unei astfel de utilizări concomitente și să se ia în considerare creșterea dozei de Lojuxta pentru a se asigura nivelul dorit de eficacitate în cazul în care inductorul CYP3A4 este destinat utilizării cronice.
Chelatori de acizi biliari	Lomitapida nu a fost testată pentru interacțiuni cu chelatorii de acizi biliari (rășini precum colesvelamul și colestiramina).	Deoarece chelatorii de acizi biliari pot interfera cu absorbția medicamentelor administrate oral, chelatorii de acizi biliari trebuie luați cu cel puțin 4 ore înainte sau la cel puțin 4 ore după Lojuxta.

Efectele lomitapidei asupra altor medicamente

Inhibitori de HMG-CoA reductază („statine”): Lomitapida mărește concentrațiile plasmatice ale statinelor. Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată la starea de echilibru înainte de simvastatină 40 mg, ASC-ul și C_{max} ale simvastatinei acide au crescut cu 68% și respectiv 57%. Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată la starea de echilibru înainte de atorvastatină 20 mg, ASC-ul și C_{max} ale atorvastatinei acide au crescut cu 52% și respectiv 63%. Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată la starea de echilibru înainte de rosuvastatină 20 mg, T_{max} al rosuvastatinei a crescut de la 1 la 4 ore, ASC-ul a crescut cu 32%, iar C_{max} acesteia a rămas neschimbată. Riscul de miopatie asociat cu simvastatina este dependent de doză. Este contraindicată utilizarea Lojuxta la pacienții tratați cu doze mari de simvastatină (>40 mg) (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Anticoagulante cumarinice: Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată la starea de echilibru și la 6 zile după administrarea warfarinei 10 mg, INR a crescut de 1,26 ori. ASC pentru R(+) warfarină și pentru S(-) warfarină a crescut cu 25% și respectiv 30%. C_{max} pentru R(+) warfarină și pentru S(-) warfarină a crescut cu 14% și respectiv 15%. La pacienții care iau concomitent cumarine (cum este warfarina) și Lojuxta, INR trebuie determinat înainte de a începe tratamentul cu Lojuxta și trebuie monitorizat regulat împreună cu doza de cumarine adaptată cât timp este indicat clinic (vezi pct. 4.4).

Fenofibrat, niacină și ezetimib: Atunci când lomitapida a fost administrată la starea de echilibru înainte de administrarea fenofibratului micronizat 145 mg, niacinei cu eliberare prelungită 1 000 mg sau a ezetimibului 10 mg, la niciunul din aceste medicamente nu s-au observat efecte semnificative clinic asupra expunerii. Nu sunt necesare adaptări ale dozei când sunt administrate în asociere cu Lojuxta.

Contraceptive orale: Atunci când lomitapida 50 mg a fost administrată la starea de echilibru împreună cu un contraceptiv oral pe bază de estrogeni, nu au fost observate efecte semnificative clinic și nici efecte semnificative statistic asupra farmacocineticii componentelor contraceptivului oral (etinilestradiol și 17-deacetyl norgestimat, metabolitul norgestimatului). Nu se anticipează ca lomitapida să influențeze direct eficacitatea contraceptivelor orale pe bază de estrogeni; diareea și vărsăturile pot reduce însă absorbția hormonului. În cazuri de diaree prelungită sau severă și/sau vărsături care durează mai mult de 2 zile, trebuie utilizate măsuri contraceptive suplimentare timp de 7 zile după ce simptomele s-au remis.

Substraturi P-gp: Lomitapida inhibă P-gp *in vitro* și poate mări absorbția substraturilor P-gp. Administrarea concomitentă a Lojuxta cu substraturi P-gp (cum sunt aliskiren, ambrisentan, colchicină, dabigatran etexilat, digoxină, everolimus, fexofenadină, imatinib, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazol, ranolazină, saxagliptină, sirolimus, sitagliptină, talinolol, tolvaptan, topotecan) poate mări absorbția substraturilor P-gp. Trebuie avută în vedere reducerea dozei de substrat P-gp atunci când este utilizat în asociere cu Lojuxta.

Evaluarea in vitro a interacțiunilor medicamentoase: Lomitapida inhibă CYP3A4. Lomitapida nu induce CYP 1A2, 3A4 sau 2B6 și nu inhibă CYP 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 sau 2E1. Lomitapida nu este un substrat P-gp dar inhibă P-gp. Lomitapida nu inhibă proteina de rezistență la antineoplazice din cancerul de sân (breast cancer resistance protein) (BCRP).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Lojuxta este contraindicat în timpul sarcinii. Nu există date fiabile privind utilizarea medicamentului la femeile gravide. Studiile pe animale au evidențiat efecte toxice asupra dezvoltării (teratogenitate, embriotoxicitate, vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Utilizarea la femei cu potențial fertil

Înainte de începerea tratamentului la femeile cu potențial fertil, trebuie confirmată absența sarcinii, trebuie oferite recomandări adecvate cu privire la metodele contraceptive eficiente și trebuie inițiată utilizarea unei metode contraceptive eficiente. Paciente care iau contraceptive orale pe bază de estrogeni trebuie informate cu privire la posibila pierdere a eficacității lor din cauza diareei și/sau vărsăturilor. Trebuie utilizate măsuri contraceptive suplimentare până la remisia simptomelor (vezi pct. 4.5).

Alăptarea

Nu este cunoscut dacă lomitapida este excretată în laptele matern. Din cauza posibilității de apariție a reacțiilor adverse, identificate pe baza rezultatelor din studiile cu lomitapidă la animale (vezi pct. 5.3), se recomandă luarea unei decizii fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe administrarea medicamentului, ținând cont de importanța medicamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Nu au fost observate reacții adverse asupra fertilității la șobolani masculi și femele cărora li s-a administrat lomitapidă la expuneri sistemice (ASC) estimate a fi de 4 până la de 5 ori mai mari decât la om la doza maximă recomandată pentru om (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lojuxta poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse în timpul tratamentului au fost valorile anormale ale aminotransferazelor hepatice (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost tulburările gastro-intestinale. Reacțiile adverse gastro-intestinale au fost raportate de 27 (93%) din 29 de pacienți din studiul clinic de fază 3. Diareea a apărut la 79% din pacienți, greața la 65%, dispepsia la 38%, iar vărsăturile la 34%. Alte reacții raportate la cel puțin 20% din pacienți sunt durere abdominală, disconfort abdominal, distensie

abdominală, constipație și flatulență. Reacțiile adverse gastro-intestinale au apărut mai frecvent în timpul fazei de creștere a dozei din cadrul studiului și s-au redus odată ce pentru pacienți s-a stabilit doza maximă tolerată de lomitapidă.

Reacțiile adverse gastro-intestinale de intensitate severă au fost raportate de 6 (21%) din 29 de pacienți din studiul clinic de fază 3, cele mai frecvente fiind diareea (4 pacienți, 14%), vărsăturile (3 pacienți, 10%) și durere abdominală, distensia abdominală și/sau disconfortul abdominal (2 pacienți, 7%). Reacțiile gastro-intestinale au contribuit la motivele pentru întreruperea timpurie a studiului pentru 4 (14%) pacienți.

Reacțiile adverse de intensitate severă raportate cel mai frecvent au fost diaree (4 pacienți, 14%), vărsături (3 pacienți, 10%) și distensie abdominală și creșterea ALT (câte 2 pacienți fiecare, 7%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvența reacțiilor adverse este definită ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3 enumeră toate reacțiile adverse raportate pentru cei 35 de pacienți tratați în studiul de fază 2 UP1001 și în studiul de fază 3 UP1002/AEGR-733-005 sau în studiul de extensie a acestuia AEGR-733-012.

Tabelul 3: Frecvența reacțiilor adverse la pacienții cu HoFH

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Frecvente	Gastroenterită
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scăderea poftei de mâncare
	Cu frecvență necunoscută	Deshidratare
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli Cefălee Migrenă
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree Greață Vărsături Disconfort abdominal Dispepsie Durere abdominală Dureri în etajul abdominal superior Flatulență Distensie abdominală Constipație
	Frecvente	Gastrită Tenesme rectale Aerofagie Nevoia urgentă de a defeca Erucție Hipermotilitate intestinală Dilatare gastrică Tulburări gastrice Sindrom de reflux gastroesofagian Hemoragie hemoroidală Regurgitare
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Steatoză hepatică Hepatotoxicitate

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
		Hepatomegalie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Echimoze Papule Erupție cutanată tranzitorie eritematoasă Xantom
	Cu frecvență necunoscută	Alopecie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Cu frecvență necunoscută	Mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Oboseală
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Creșterea valorilor serice ale alanin-aminotransferazei Creșterea valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei Scădere ponderală
	Frecvente	Creșterea raportului normalizat internațional Creșterea fosfatazei alcaline sanguine Scăderea kaliemiei Scăderea carotenului Anomalii ale raportului normalizat internațional Valori anormale ale testelor funcției hepatice Timp de protrombină prelungit Creșterea transaminazelor Scăderea vitaminei E Scăderea vitaminei K

Tabelul 4 enumeră toate reacțiile adverse pentru pacienții cărora li s-a administrat lomitapidă în monoterapie (N=291) tratați în studiile de Fază 2 la pacienți cu LDL-C crescut (N=462).

Tabelul 4: Frecvența reacțiilor adverse la pacienții cu LDL-C crescut

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Gastroenterită Infecție gastro-intestinală Gripă Rinofaringită Sinuzită
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	Anemie
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Scădere a poftei de mâncare
	Mai puțin frecvente	Deshidratare Creștere a poftei de mâncare
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Parestezie Somnolență
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tumefiere oculară
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Vertij
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Leziuni faringiene Sindromul tusei de căi aeriene superioare
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree Greață Flatulență
	Frecvente	Dureri în etajul abdominal superior Distensie abdominală Durere abdominală Vărsături Disconfort abdominal Dispepsie Eructație Durere abdominală inferioară Hipermotilitate intestinală
	Mai puțin frecvente	Xerostomie Materii fecale tari Sindrom de reflux gastroesofagian Sensibilitate abdominală Disconfort epigastric Dilatare gastrică Hematemeză Hemoragie gastro-intestinală inferioară Reflux esofagian
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Hepatomegalie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Vezicule Xerodermie Hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Spasme musculare
	Mai puțin frecvente	Artralgie Mialgie Durere la nivelul extremităților Inflamație a articulațiilor Spasme musculare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Hematurie

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Oboseală Astenie
	Mai puțin frecvente	Durere toracică Frisoane Sațietate precoce Tulburări de mers Stare generală de rău Febră
Investigații diagnostice	Frecvente	Creșterea valorilor serice ale alanin-aminotransferazei Creșterea valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei Creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice Valori anormale ale testelor funcției hepatice Număr de neutrofile scăzut Număr de leucocite scăzut
	Mai puțin frecvente	Scădere ponderală Creșterea concentrației plasmatice a bilirubinei Valori crescute ale gamma-glutamilttransferazei Valori crescute al procentului de neutrofile Proteinurie Timp de protrombină prelungit Valori anormale ale testelor funcționale pulmonare Număr de leucocite crescut

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Nu există nici un tratament specific în caz de supradozaj. La rozătoare, dozele unice de lomitapidă administrate oral de ≥ 600 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om (1 mg/kg) au fost bine tolerate. Doza maximă administrată subiecților umani în studiile clinice a fost de 200 mg sub formă de doză unică; nu au existat reacții adverse.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente care modifică profilul lipidic, simple, codul ATC: C10AX12

Mecanism de acțiune

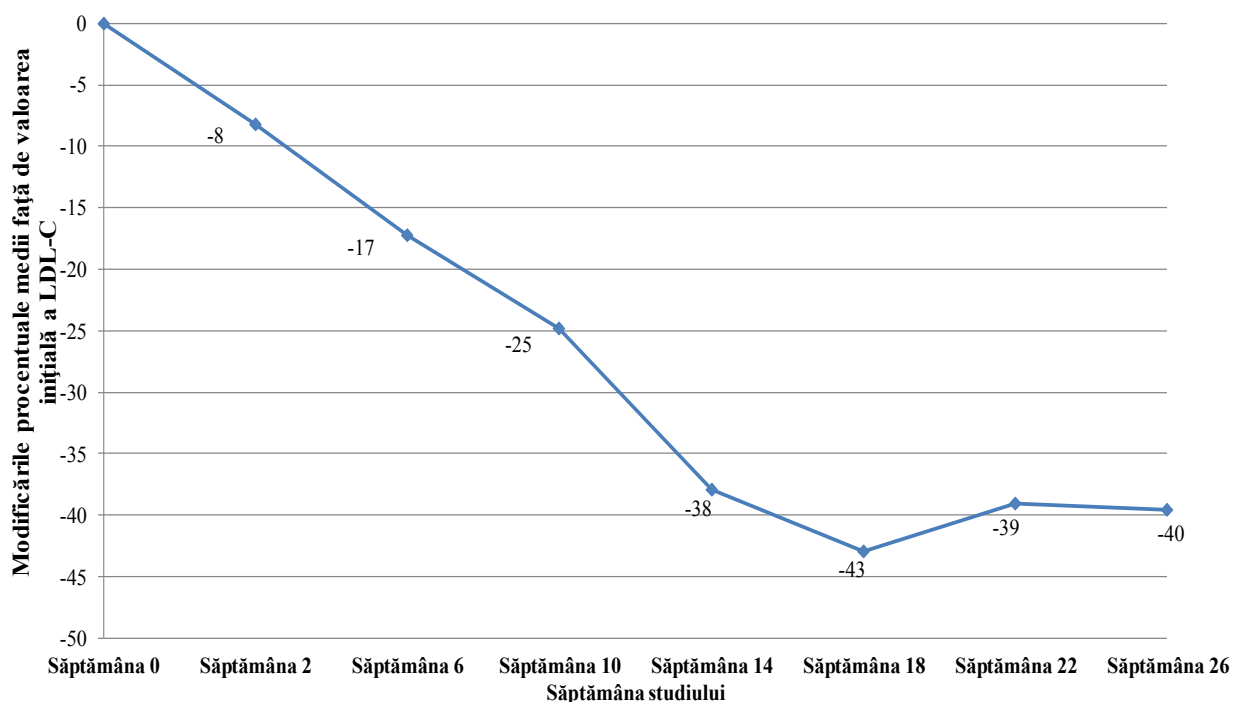
Lomitapida este un inhibitor selectiv al proteinei de transfer microzomal (MTP), o proteină de transfer intracelular al lipidelor care se găsește în lumenul reticulului endoplasmatic și este responsabilă pentru legarea și deplasarea moleculelor de lipide individuale între membrane. MTP joacă un rol esențial în gruparea lipoproteinelor care conțin apo B din ficat și intestine. Inhibarea MTP reduce secreția de lipoproteine și concentrațiile plasmatiche ale lipidelor rezultate din lipoproteine, inclusiv ale colesterolului și ale trigliceridelor.

Eficacitate și siguranță clinică

Un studiu deschis, cu un singur braț (UP1002/AEGR-733-005) a evaluat eficacitatea și siguranța lomitapidei administrate concomitent cu un regim alimentar hipolipidic și cu alte tratamente hipolipemice la pacienți adulți cu HoFH. La intrarea în studiu, pacienților li s-a indicat să țină un regim alimentar hipolipidic (<20% calorii din lipide) și tratamentele hipolipemice, inclusiv afezeza, după caz, cu 6 săptămâni înainte de momentul inițial cel puțin până în săptămâna 26. Doza de lomitapidă a fost mărită de la 5 mg la o doză tolerată maximă determinată individual de până la 60 mg. După săptămâna 26, pacienții au fost menținuți pe lomitapidă pentru a determina efectele tratamentului pe termen lung și li s-a permis să modifice tratamentele hipolipemice de fond. Studiul a asigurat în total 78 de săptămâni de tratament.

Au fost înrolați 29 de pacienți, din care 23 au ajuns până la final în săptămâna 78. Au fost incluși 16 bărbați (55%) și 13 femei (45%) cu o medie de vârstă de 30,7 ani, cu vârste cuprinse între 18 și 55 de ani. Doza medie de lomitapidă a fost de 45 mg în săptămâna 26 și de 40 mg în săptămâna 78. În săptămâna 26, modificarea procentuală medie a LDL-C de la valoarea inițială a LDL-C a fost de -40% ($p < 0,001$) în cadrul grupului în intenție de tratament (ITT). În figura 1 este prezentată modificarea procentuală medie de la valoarea inițială până în săptămâna 26 utilizând ultima observație efectuată (last observation carried forward) (LOCF) pentru fiecare evaluare.

Figura 1: Modificările procentuale medii față de valoarea inițială a LDL-C din cadrul studiului principal privind eficacitatea UP1002/AEGR-733-005 până în săptămâna 26 (obiectivul principal) folosind LOCF pentru fiecare evaluare (N=29)



Modificările concentrațiilor plasmatiche ale lipidelor și ale lipoproteinelor până în săptămâna 26 și până în săptămâna 78 a tratamentului cu lomitapidă sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Valorile absolute și procentuale ale modificărilor concentrațiilor plasmatice ale lipidelor și lipoproteinelor de la valoarea inițială până în săptămânile 26 și 78 (studiul principal privind eficacitatea UP1002/AEGR-733-005)

Parametru (unități)	Valoare inițială	Săptămâna 26/LOCF (N=29)			Săptămâna 78 (N=23)		
	Medie (DS)	Medie (DS)	% modificare	valoarea a p ^b	Medie (DS)	% modificare	valoarea p ^b
LDL-C, direct (mg/dl)	336 (114)	190 (104)	-40	<0,001	210 (132)	-38	<0,001
Colesterol total (CT) (mg/dl)	430 (135)	258 (118)	-36	<0,001	281 (149)	-35	<0,001
Apolipoproteina B (apo B) (mg/dl)	259 (80)	148 (74)	-39	<0,001	151 (89)	-43	<0,001
Trigliceride (TG) (mg/dl) ^a	92	57	-45	0,009	59	-42	0,012
Colesterol fără lipoproteine cu densitate mare (Non-HDL-C) (mg/dl)	386 (132)	217 (113)	-40	<0,001	239 (146)	-39	<0,001
Colesterol lipoproteic cu densitate foarte mică (VLDL-C) (mg/dl)	21 (10)	13 (9)	-29	0,012	16 (15)	-31	0,013
Lipoproteina (a) (Lp(a)) (nmol/l) ^a	66	61	-13	0,094	72	-4	<0,842
Colesterol lipoproteic cu densitate mare (HDL-C) (mg/dl)	44 (11)	41 (13)	-7	0,072	43 (12)	-4,6	0,246

^a Valoare mediană prezentată pentru TG și Lp(a). valoarea-p se bazează pe modificarea procentuală medie

^b Valoarea-p în modificarea procentuală medie de la valoarea de bază din testul-t împerecheat

Atât în săptămâna 26, cât și în săptămâna 78 au existat reduceri semnificative ale LDL-C, TC, apo B, TG, non-HDL-C, VLDL-C și modificări ale HDL-C care au tins să scadă în săptămâna 26 și au revenit la nivelurile inițiale în săptămâna 78.

Efectul Lojuxta asupra morbidității și mortalității de cauză cardiovasculară nu a fost determinat.

Inițial, 93% din pacienți urmau un tratament cu o statină, 76% urmau un tratament cu ezetimib, 10% cu niacină, 3% cu un chelator de acizi biliari și la 62% li se aplica afereză. La 15 din 23 de pacienți (65%) li s-a redus tratamentul hipolipemiant în săptămâna 78, inclusiv reducerile/întreruperile planificate și neplanificate. Afereza a fost întreruptă, în săptămâna 26, la 3 din 13 pacienți care urmau această procedură iar frecvența a fost redusă la 3 dintre pacienți cu menținerea nivelurilor scăzute de LDL-C până în săptămâna 78. Beneficiul clinic al reducerii tratamentului hipolipemiant de fond, inclusiv al aferezei, nu este sigur.

Din cei 23 de pacienți care au ajuns până la final în săptămâna 26, la acel moment 19 (83%) au avut reduceri ale LDL-C \geq 25% cu 8 (35%) având LDL-C <100 mg/dl și 1 având LDL-C <70 mg/dl.

În acest studiu, 10 pacienți au prezentat creșteri ale AST și/sau ale ALT >3 x LSVN (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6: Cele mai mari rezultate ale analizelor funcționale hepatice după prima doză (studiul principal privind eficacitatea UP1002/AEGR-733-005)

Parametru/Anomalie	N (%)
ALT	
Număr de pacienți cu evaluări	29
>3 până la ≤ 5 x LSVN	6 (20,7)
>5 până la ≤ 10 x LSVN	3 (10,3)
>10 până la ≤ 20 x LSVN	1 (3,4)
>20 x LSVN	0
AST	
Număr de pacienți cu evaluări	29
>3 până la ≤ 5 x LSVN	5 (17,2)
>5 până la ≤ 10 x LSVN	1 (3,4)
>10 până la ≤ 20 x LSVN	0
>20 x LSVN	0

Creșterile ALT și/sau AST >5 x LSVN au fost gestionate prin reducerea dozei sau suspendarea temporară a administrării lomitapidei și toți pacienții au putut să continue tratamentul cu medicamentul studiat. Nu au fost observate creșteri semnificative clinic ale bilirubinemiei sau ale fosfatazei alcaline. Lipidele hepatice au fost determinate prospectiv folosind SRM la toți pacienții eligibili în timpul studiului clinic (Tabelul 7). Datele de la pacienții individuali la care au fost repetate determinările după oprirea tratamentului cu lomitapidă indică faptul că acumularea de lipide hepatice este reversibilă, însă nu se știe dacă rămân sechele din punct de vedere histologic.

Tabelul 7: Modificările maxime absolute ale procentajului lipidelor hepatice (studiul principal privind eficacitatea UP1002/AEGR-733-005)

Creșterea maximă absolută a procentajului lipidelor hepatice	Faza de eficacitate Săptămânile 0-26 N (%)	Faza de siguranță Săptămânile 26-78 N (%)	Întregul studiu Săptămânile 0-78 N (%)
Numărul de pacienți evaluabili	22	22	23
$\leq 5\%$	9 (41)	6 (27)	5 (22)
>5% până la $\leq 10\%$	6 (27)	8 (36)	8 (35)
>10% până la $\leq 15\%$	4 (18)	3 (14)	4 (17)
>15% până la $\leq 20\%$	1 (5)	4 (18)	3 (13)
>20% până la $\leq 25\%$	1 (5)	0	1 (4)
>25%	1 (5)	1 (5)	2 (9)

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Lojuxta la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul HoFH (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea orală absolută a lomitapidei este de 7 %. Absorbția nu este limitată de penetrarea medicamentului prin bariera intestinală, însă este influențată în mare măsură de un efect de prim pasaj hepatic extins. Concentrațiile plasmatice maxime de lomitapidă au fost atinse la 4-8 ore după administrarea orală. Farmacocinetica lomitapidei este aproximativ proporțională cu doza pentru dozele orale unice în intervalul terapeutic. Dozele mai mari de 60 mg sugerează o tendință de nelinearitate și nu sunt recomandate.

La dozarea multiplă, C_{max} și ASC au crescut aproximativ proporțional cu doza de lomitapidă. C_{max} și ASC au crescut fie după o masă bogată în lipide (77 % și respectiv 58 %), fie după o masă săracă în lipide (70 % și respectiv 28 %). Acumularea lomitapidei în plasmă a fost în concordanță cu cea preconizată după o doză unică care a urmat administrării orale, o dată pe zi, mai mari de 25 mg timp de până la 4 săptămâni. Variabilitatea interindividuală a ASC-ului lomitapidei a fost de aproximativ 50 %.

La starea de echilibru, acumularea lomitapidei a fost de 2,7 la 25 mg și de 3,9 la 50 mg.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul distribuției de lomitapidă a fost mare (în medie=1 200 litri) în pofida unui grad mare (>99,8 %) al legării de proteinele plasmatice. În studiile pe animale, lomitapida s-a acumulat în concentrații mari (200 de ori) în ficat.

Metabolizare

Lomitapida este intens metabolizată, în special de CYP3A4. Izoformele CYP 2E1, 1A2, 2B6, 2C8 și 2C19 sunt implicate într-o mai mică măsură, iar izoformele 2D6 și 2C9 nu sunt implicate în metabolizarea lomitapidei.

Eliminare

După administrarea unei doze sub formă de soluție orală marcată radioactiv la subiecți sănătoși, 93 % din doza administrată s-a regăsit în urină și în materiile fecale. Aproximativ 33 % din radioactivitate a fost excretată în urină sub formă de metaboliți. Restul a fost excretat în materiile fecale, în principal sub formă de metaboliți oxidați. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al lomitapidei a fost de aproximativ 29 de ore.

Grupe speciale de pacienți

Datele din studiul clinic pivot au fost analizate din punct de vedere al impactului covariatelor potențiale asupra expunerii lomitapidei. Dintre parametrii examinați [rasă, indice al masei corporale (IMC), sex, greutate, vârstă], numai IMC a putut fi clasificat drept covariată potențială.

Vârstă și sex

Nu a existat niciun efect relevant clinic al vârstei (18-64 ani) sau al sexului asupra farmacocineticii lomitapidei.

Rasă

Nu este necesară adaptarea dozei la pacienții albi sau latino-americieni. Nu există suficiente informații pentru a determina dacă Lojuxta necesită adaptarea dozei la alte rase. Totuși, deoarece medicamentul este administrat în doze crescătoare în concordanță cu siguranța și tolerabilitatea fiecărui pacient în parte, nu se recomandă nicio adaptare a schemei de dozare în funcție de rasă.

Insuficiență renală

La populația cu insuficiență renală, lomitapida a fost studiată numai la pacienți cu insuficiență renală în stadiu terminal (IRST). Un studiu farmacocinetic la pacienți cu IRST cărora li se efectua dializă a demonstrat o creștere cu 36 % a concentrației plasmatice medii de lomitapidă comparativ cu subiecții sănătoși din grupul de control. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminală al lomitapidei nu a fost afectat.

Insuficiență hepatică

A fost efectuat un studiu deschis, cu doză unică, pentru a evalua farmacocinetica lomitapidei 60 mg la voluntari sănătoși cu funcție hepatică normală, în comparație cu pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) și moderată (Child-Pugh B). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, ASC-ul și C_{max} ale lomitapidei au fost mai mari cu 164 % și respectiv cu 361 %, comparativ cu voluntarii sănătoși. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, ASC-ul și C_{max} ale lomitapidei au fost mai mari cu 47 % și respectiv cu 4%, în comparație cu voluntarii sănătoși. Lojuxta nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh 10-15).

Copii și adolescenți

Lojuxta nu a fost studiată la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

Pacienți vârstnici

Lojuxta nu a fost studiată la pacienți cu vârsta de 65 de ani sau peste.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile toxicologice cu doză orală repetată la rozătoare și câini, principalele rezultate legate de medicament au fost acumularea de lipide în intestinul subțire și/sau ficat asociate cu scăderea nivelurilor colesterolului și/sau ale trigliceridelor serice. Aceste modificări sunt secundare mecanismului de acțiune al lomitapidei. Alte modificări legate de ficat în studiile de toxicitate cu doză repetată la șobolani și câini au inclus creșterea aminotransferazelor serice, inflamație subcutată (numai la șobolani) și necroză uniceulară. Într-un studiu cu doză repetată, cu durată de 1 an, la câini, nu au existat modificări microscopice în ficat, deși AST-ul seric a crescut ușor la femele.

Histiocitoza pulmonară a fost observată la rozătoare. Scăderea parametrilor eritrocitari, precum și poikilocitoză și/sau anisocitoză au fost observate la câini. Toxicitatea la nivel testicular a fost observată la câini la de 205 ori expunerea la om (ASC) de 60 mg, în cadrul unui studiu cu durată de 6 luni. Nu au fost observate reacții adverse asupra testiculelor în cadrul unui studiu cu durată de 1 an, la câini, la de 64 de ori expunerea la om de 60 mg.

În cadrul unui studiu de carcinogenitate alimentară la șoareci, lomitapida a fost administrată timp de până la 104 săptămâni la doze cuprinse între 0,3 și 45 mg/kg/zi. Au existat creșteri semnificative din punct de vedere statistic ale incidenței adenoamelor și carcinoamelor hepatice la doze $\geq 1,5$ mg/kg/zi la masculi (≥ 2 ori expunerea la om de 60 mg zilnic pe baza ASC) și $\geq 7,5$ mg/kg/zi la femele (≥ 9 ori expunerea la om de 60 mg zilnic pe baza ASC). Incidența carcinoamelor intestinului subțire și/sau a adenoamelor și carcinoamelor combinate (tumori rare la șoareci) a crescut semnificativ la doze ≥ 15 mg/kg/zi la masculi (≥ 26 de ori expunerea la om de 60 mg zilnic pe baza ASC) și ≥ 15 mg/kg/zi la femele (≥ 22 de ori expunerea la om de 60 mg zilnic pe baza ASC).

În cadrul unui studiu de carcinogenitate orală la șobolani, lomitapida a fost administrată timp de până la 99 de săptămâni, la doze de până la 7,5 mg/kg/zi la masculi și de 2,0 mg/kg/zi la femele. Fibroza hepatică focală a fost observată la masculi și la femele, iar degenerarea chistică hepatică a fost observată numai la masculi. La masculii tratați cu doze mari, s-a observat o incidență crescută a adenomului celulelor acinare pancreatice la de 6 ori expunerea la om de 60 mg pe baza ASC.

Lomitapida nu a fost mutagenă sau genotoxică în cadrul unei serii de studii *in vitro* și *in vivo*.

Lomitapida nu a avut efecte asupra funcției de reproducere la șobolani femele la doze de până la 1 mg/kg sau la șobolani masculi la doze de până la 5 mg/kg. Expunerile sistemice la lomitapidă la aceste doze s-au stabilit a fi de 4 ori mai mari (la femele) și de 5 ori mai mari (la masculi) decât expunerea la om de 60 mg pe baza ASC.

Lomitapida a fost teratogenă la șobolan în absența toxicității materne la o expunere (ASC) stabilită a fi dublă față de cea la om de 60 mg. Nu au existat dovezi de toxicitate embrio-fetală la iepuri la de 3 ori doza maximă recomandată la om (DMRO) de 60 mg pe baza suprafeței corporale. Toxicitatea embrio-fetală a fost observată la iepuri în absența toxicității materne la $\geq 6,5$ ori DMRO. La dihori, lomitapida a fost atât toxică pentru mamă, cât și teratogenă la < 1 dată DMRO.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Amidon pregelatinizat (porumb)
Amidonglicolat de sodiu
Celuloză microcristalină
Lactoză monohidrat
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)

Cerneală de inscripționare

Shellac
Oxid negru de fer (E172)
Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEID) prevăzut cu sigiliu cu inducție din poliester/folie de aluminiu/carton și capac din polipropilenă cu filet.

Dimensiunile ambalajului:
28 de capsule

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Lakeside House
1 Furzeground Way
Stockley Park East
Uxbridge UB11 1BD
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/851/005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate referitoare la acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lojuxta 60 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține mesilat de lomitapidă, echivalent cu lomitapidă 60 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține 389,68 mg de lactoză (sub formă de monohidrat) (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule.

Capsula are capac galben/corp galben și dimensiunea de 23,4 mm, având imprimate cu cerneală neagră „60 mg” pe corp și „A733” pe capac.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Lojuxta este indicat ca adjuvant pentru un regim alimentar hipolipidic și pentru alte medicamente hipolipemiente, cu sau fără afereza lipoproteinei cu densitate mică (LDL), la pacienți adulți cu hipercolesterolemie familială homozigotă (HoFH).

Trebuie obținută confirmarea genetică a HoFH când este posibil. Trebuie excluse alte forme ale hiperlipoproteinemiei primare și alte cauze secundare ale hipercolesterolemiei (de exemplu, sindrom nefrotic, hipotiroidism).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Lojuxta trebuie inițiat și monitorizat numai de către un medic cu experiență în tratarea tulburărilor lipidice.

Doze

Doza inițială recomandată este de 5 mg o dată pe zi. După 2 săptămâni, pe baza unei siguranțe și tolerabilități acceptabile, doza poate fi mărită la 10 mg, iar apoi, la intervale de minimum 4 săptămâni, la 20 mg, 40 mg și până la doza maximă recomandată de 60 mg (vezi pct. 4.8).

Doza trebuie mărită gradat pentru a reduce la minimum incidența și severitatea reacțiilor adverse gastro-intestinale și creșterea valorilor aminotransferazei.

Administrarea împreună cu alimente poate mări expunerea la Lojuxta. Lojuxta trebuie luată pe stomacul gol, la cel puțin 2 ore după masa de seară, deoarece conținutul lipidic al unei mese recente poate avea un efect negativ asupra tolerabilității gastro-intestinale.

Apariția și severitatea reacțiilor adverse gastro-intestinale asociate cu utilizarea Lojuxta scad în prezența unui regim alimentar hipolipidic. Înainte de inițierea tratamentului cu Lojuxta, pacienții trebuie să urmeze un regim alimentar care să furnizeze mai puțin de 20% din energie din lipide, iar acest regim alimentar trebuie continuat pe durata tratamentului. Trebuie oferite recomandări privind regimul alimentar.

Pacienții trebuie să evite consumul de suc de grepfrut (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Pentru pacienții tratați cu doză de întreținere stabilă de Lojuxta cărora li se administrează atorvastatină, fie:

- administrați separat dozele medicamentelor la interval de 12 ore.

SAU

- reduceți la jumătate doza de Lojuxta.

Pacienții tratați cu 5 mg trebuie să rămână la 5 mg.

Ulterior poate fi avută în vedere modificarea atentă a dozei în funcție de răspunsul LDL-C și de siguranță/tolerabilitate. La întreruperea administrării atorvastatinei, doza de Lojuxta trebuie mărită în funcție de răspunsul LDL-C și de siguranță/tolerabilitate.

Pentru pacienții tratați cu o doză de întreținere stabilă de Lojuxta cărora li se administrează orice alt inhibitor slab al CYP3A4, administrați separat dozele medicamentelor (Lojuxta și inhibitorul slab al CYP3A4) la interval de 12 ore.

Aveți în vedere limitarea dozei maxime de Lojuxta în funcție de răspunsul LDL-C dorit.

Sunt necesare precauții suplimentare dacă se administrează mai mult de un inhibitor slab al CYP3A4 în asociere cu Lojuxta.

Pe baza observațiilor din studiile clinice privind scăderea nivelurilor acizilor grași esențiali și a celor ale vitaminei E, pacienții trebuie să ia zilnic suplimente alimentare care să asigure un aport de 400 UI de vitamina E și aproximativ 200 mg de acid linoleic, 110 mg acid eicosapentaenoic (EPA), 210 mg acid alfa linolenic (ALA) și 80 mg acid docosahexaenoic (DHA) pe zi, pe toată durata tratamentului cu Lojuxta.

Pacienți vârstnici

Există o experiență limitată cu privire la utilizarea Lojuxta la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste. Prin urmare, trebuie acordată o atenție specială la acești pacienți.

Întrucât schema de tratament recomandată presupune pornirea de la limita inferioară a intervalului de dozare și creșterea prudentă în funcție de tolerabilitatea individuală a pacientului, nu se recomandă o adaptare a schemei de tratament pentru vârstnici.

Insuficiență hepatică

Lojuxta este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, inclusiv la pacienții cu teste anormale, persistente și inexplicabile, ale funcției hepatice. (vezi pct. 5.2).

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) nu trebuie să depășească 40 mg zilnic.

Insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de dializă nu trebuie să depășească 40 mg zilnic (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Lojuxta la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu a fost stabilită și, prin urmare, este contraindicată utilizarea acestui medicament la copii și adolescenți. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă și cei cu teste anormale, persistente și inexplicabile ale funcției hepatice.
- Pacienți cunoscuți cu boală intestinală semnificativă sau cronică, cum sunt boala inflamatorie intestinală sau malabsorbția.
- Administrarea concomitentă a >40 mg de simvastatină (vezi pct. 4.5).
- Utilizarea concomitentă a Lojuxta cu inhibitori puternici sau moderați ai citocromului P450 (CYP) 3A4 [de exemplu, antifungice azolice cum sunt itraconazol, fluconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol; antibiotice macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina; antibiotice ketolide cum este telitromicina; inhibitori ai proteazei HIV; blocantele canalelor de calciu diltiazem și verapamil și antiaritmicii dronedaronă (vezi pct. 4.5)].
- Sarcina (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Anomalii ale enzimelor hepatice și monitorizarea funcției hepatice

Lomitapida poate produce creșteri ale valorii alanin-aminotransferazei [ALT] și ale aspartat-aminotransferazei [AST] și steatoză hepatică. Nu se cunoaște măsura în care steatoza hepatică asociată lomitapidei favorizează creșterea valorilor aminotransferazei. Deși nu au fost raportate cazuri de disfuncție hepatică [valori crescute ale aminotransferazei asociate cu creșterea bilirubinemiei sau a valorii raportului normalizat internațional (INR, International Normalized Ratio)] sau cu insuficiență hepatică, există motive de îngrijorare cu privire la faptul că lomitapida ar putea induce steatohepatita care, în decurs de câțiva ani, poate evolua la ciroză. Ar fi fost puțin probabil ca studiile clinice care susțin siguranța și eficacitatea lomitapidei în HoFH să detecteze acest rezultat advers, date fiind dimensiunile și durata acestora.

Creșterea valorilor aminotransferazelor (ALT și/sau AST) este asociată cu lomitapida (vezi pct. 5.1). Nu au existat creșteri concomitente sau ulterioare semnificative clinic ale bilirubinei serice, ale INR sau ale fosfatazei alcaline. Modificările enzimelor hepatice apar cel mai adesea în timpul creșterii dozei, însă pot apărea oricând în timpul tratamentului.

Monitorizarea testelor funcției hepatice

Înainte de inițierea tratamentului cu Lojuxta, se determină ALT, AST, fosfataza alcalină, bilirubina totală, gamma-glutamil transferaza (gamma-GT) și albumina serică. Medicamentul este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă și la cei cu teste anormale, persistente și inexplicabile, ale funcției hepatice. În cazul în care valorile inițiale ale testelor hepatice sunt anormale, trebuie să aveți în vedere inițierea administrării medicamentului după investigarea adecvată efectuată

de un gastroenterolog și după ce se găsește o explicație pentru valorile anormale inițiale sau după ce acestea se remit.

În timpul primului an, se măsoară valorile testelor hepatice (cel puțin ALT și AST) înainte de fiecare creștere a dozei sau lunar, oricare dintre aceste situații survine mai întâi. După primul an, se realizează aceste teste cel puțin o dată la 3 luni și înainte de orice creștere a dozei. Reduceți doza de Lojuxta dacă se observă creșteri ale valorilor aminotransferazei și opriți tratamentul în cazul creșterilor persistente sau semnificative clinic (pentru recomandări specifice vezi Tabelul 1).

Modificarea dozei pe baza creșterii valorilor aminotransferazelor hepatice

Tabelul 1 centralizează recomandările pentru adaptarea dozei și pentru monitorizarea pacienților care prezintă valori crescute ale aminotransferazei în timpul tratamentului cu Lojuxta.

Tabelul 1: Adaptarea dozei și monitorizarea pacienților cu valori crescute ale aminotransferazelor

ALT sau AST	Recomandări pentru tratament și monitorizare*
≥3x și <5x Limita superioară a valorilor normale (LSVN)	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmați creșterea prin repetarea determinării după o săptămână. • Dacă aceasta se confirmă, reduceți doza și efectuați teste hepatice suplimentare (cum sunt fosfataza alcalină, bilirubina totală și INR) în cazul în care acestea nu au fost determinate deja. • Repetați testele săptămânal și opriți administrarea dacă există semne anormale privind funcția hepatică (creșterea bilirubinemiei sau a INR), dacă nivelurile aminotransferazei depășesc de 5x LSVN sau dacă nivelurile aminotransferazei nu scad sub de 3x LSVN în decurs de aproximativ 4 săptămâni. Îndrumați pacienții cu creșteri persistente ale aminotransferazei >3x LSVN către un gastroenterolog pentru investigații suplimentare. • Dacă reluați administrarea Lojuxta după ce nivelurile aminotransferazei au remis până la <3x LSVN, trebuie să aveți în vedere reducerea dozei și monitorizarea mai frecventă a testelor hepatice.
≥5x LSVN	<ul style="list-style-type: none"> • Opriți administrarea și efectuați teste hepatice suplimentare (cum sunt fosfataza alcalină, bilirubina totală și INR) în cazul în care nu au fost determinate deja. Dacă nivelurile aminotransferazei nu scad sub de 3x LSVN în decurs de aproximativ 4 săptămâni, îndrumați pacientul către un gastroenterolog pentru investigații suplimentare. • Dacă reluați administrarea Lojuxta după ce nivelurile aminotransferazei au remis <3x LSVN, reduceți doza și monitorizați mai frecvent testele hepatice.

*Recomandări bazate pe o LSVN de aproximativ 30-40 unități internaționale/l.

În cazul în care creșterea valorilor aminotransferazei este însoțită de simptome clinice de afectare hepatică (cum sunt greață, vărsături, durere abdominală, febră, icter, letargie, simptome asemănătoare gripei), creșteri ale bilirubinemiei ≥2x LSVN sau afecțiune hepatică activă, întrerupeți tratamentul cu Lojuxta și îndrumați pacientul către un gastroenterolog pentru investigații suplimentare.

Reluarea tratamentului poate fi avută în vedere dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile asociate cu afecțiunea hepatică potențială.

Steatoza hepatică și riscul de afecțiune hepatică evolutivă

În concordanță cu mecanismul de acțiune al lomitapidei, majoritatea pacienților tratați au prezentat creșteri ale conținutului de lipide de la nivel hepatic. Într-un studiu deschis de fază 3, 18 din 23 de

pacienți cu HoFH au dezvoltat steatoză hepatică (lipide hepatice >5,56%) astfel cum s-a determinat prin spectroscopie prin rezonanță magnetică nucleară (SRM) (vezi pct. 5.1). Creșterea mediană absolută a lipidelor hepatice a fost de 6% atât după 26 de săptămâni, cât și după 78 de săptămâni de tratament, de la 1% la valoarea inițială, determinată prin SRM. Steatoza hepatică reprezintă un factor de risc pentru afecțiunea hepatică evolutivă, inclusiv pentru steatohepatită și pentru ciroză. Nu sunt cunoscute consecințele pe termen lung ale steatozei hepatice asociate tratamentului cu Lojuxta. Datele clinice sugerează că acumularea de lipide hepatice este reversibilă după oprirea tratamentului cu Lojuxta, însă nu este cunoscut dacă rămân sechele histologice, mai ales după administrare îndelungată.

Monitorizarea pentru dovezi de afecțiune hepatică evolutivă.

Trebuie efectuat un screening regulat pentru steatohepatită/fibroză, la momentul inițial și anual prin următoarele evaluări imagistice și ale bioindicatorilor:

- Imagistică pentru elasticitatea țesuturilor, de exemplu, Fibroscan, elastografie ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse, imagistică prin impulsul de difuziune a forței acustice) sau elastografie prin rezonanță magnetică (RM)
- Gamma-GT și albumina serică pentru detectarea posibilei afectări hepatice
- Cel puțin un marker din fiecare dintre următoarele categorii:
 - proteina C reactivă cu sensibilitate ridicată (hs-CRP), viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), CK-18 Fragment, NashTest (inflamarea ficatului)
 - testul amplificat pentru fibroză hepatică (Enhanced Liver Fibrosis) (ELF), Fibrometer, raportul AST/ALT, scorul Fib-4, Fibrotest (fibroză hepatică)

Realizarea acestor analize și interpretarea lor trebuie să implice colaborarea dintre medicul curant și gastroenterolog. Pacienții cu rezultate care sugerează prezența steatohepatitei sau a fibrozei trebuie avuți în vedere pentru biopsia hepatică.

Dacă un pacient are steatohepatită sau fibroză dovedită pe cale biopsică, trebuie reevaluat raportul beneficiu-risc și, dacă este necesar, tratamentul trebuie oprit.

Deshidratare

După punerea pe piață a medicamentului au fost raportate cazuri de deshidratare și spitalizare la pacienții tratați cu lomitapidă. Pacienții tratați cu lomitapidă trebuie avertizați în privința riscului posibil de deshidratare în asociere cu reacții adverse gastro-intestinale și trebuie să li se recomande să ia măsuri de precauție pentru a evita depleția hidrică.

Utilizarea concomitentă de inhibitori CYP3A4

Lomitapida pare a fi un substrat sensibil pentru metabolismul CYP3A4. Inhibitorii CYP3A4 măresc expunerea la lomitapidă, inhibitorii puternici mărind expunerea de aproximativ 27 de ori. Este contraindicată utilizarea concomitentă de inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4 cu Lojuxta (vezi pct. 4.3). În studiile clinice cu lomitapidă, un pacient cu HoFH a prezentat creșterea apreciabilă a valorilor aminotransferazei (ALT 24x LSVN, AST 13x LSVN) într-un interval de câteva zile de la inițierea administrării claritromicinei, un inhibitor puternic al CYP3A4. Dacă tratamentul cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4 nu poate fi evitat, administrarea Lojuxta trebuie oprită în cursul tratamentului.

Este de așteptat ca inhibitorii slabi ai CYP3A4 să mărească expunerea la lomitapidă când sunt administrați simultan. Atunci când este administrată cu atorvastatină, doza de Lojuxta trebuie fie administrată separat la interval de 12 ore, fie redusă la jumătate (vezi pct. 4.2). Doza de Lojuxta trebuie administrată la interval de 12 ore de orice alt inhibitor slab al CYP3A4.

Utilizarea concomitentă de inductori CYP3A4

Ar fi de așteptat ca medicamentele care induc CYP3A4 să mărească viteza și gradul de metabolizare a lomitapidei. Inductorii CYP3A4 își exercită efectul într-un mod dependent de timp și este posibil ca, după introducerea tratamentului, să dureze cel puțin 2 săptămâni pentru atingerea efectului maxim. Dimpotrivă, la încetarea tratamentului, inducția CYP3A4 poate necesita cel puțin 2 săptămâni pentru a scădea.

Administrarea concomitentă a unui inductor CYP3A4 ar trebui să reducă efectul Lojuxta. Este posibil ca impactul asupra eficacității să fie variabil. Când se administrează concomitent inductori CYP3A4 (adică aminoglutetimidă, nafcilină, inhibitori nonnucleozidici de reverstranscriptază, fenobarbital, rifampicină, carbamazepină, pioglitazonă, glucocorticoizi, modafinil și fenitoină) cu Lojuxta, trebuie avută în vedere posibilitatea unei interacțiuni medicamentoase care afectează eficacitatea. Trebuie evitată utilizarea sunătoare (Hypericum perforatum) în asociere cu Lojuxta.

Se recomandă creșterea frecvenței evaluării LDL-C în timpul unei astfel de utilizări concomitente și să fie avută în vedere creșterea dozei de Lojuxta pentru a se asigura nivelul dorit de eficacitate în cazul în care inductorul CYP3A4 este destinat utilizării cronice. La întreruperea inductorului CYP3A4, trebuie avută în vedere posibilitatea de creștere a expunerii și poate fi necesară o reducere a dozei de Lojuxta.

Utilizarea concomitentă de inhibitori de HMG-CoA reductază („statine”)

Lomitapida mărește concentrațiile plasmatice ale statinelor. Pacienții cărora li se administrează Lojuxta ca medicație adjuvantă la tratamentul cu o statină trebuie monitorizați pentru evenimentele adverse asociate cu utilizarea dozelor mari de statine. Statinele pot produce ocazional miopatie. În cazuri rare, miopatia poate lua forma rabdomiolizei cu sau fără insuficiență renală acută secundară mioglobinuriei și poate avea evoluție letală. Toți pacienții cărora pe lângă o statină li se administrează Lojuxta trebuie să fie informați cu privire la riscul potențial crescut de miopatie și trebuie să li se spună să raporteze imediat orice durere musculară inexplicabilă, sensibilitate la palpare sau slăbiciune. Nu trebuie utilizate doze de simvastatină >40 mg în asociere cu Lojuxta (vezi pct. 4.3).

Suc de grepfrut

Sucul de grepfrut trebuie eliminat din alimentație cât timp pacienții sunt tratați cu Lojuxta.

Riscul de coagulare la doze mai mici sau mai mari decât cele terapeutice în asociere cu anticoagulante pe bază de cumarină

Lomitapida mărește concentrațiile plasmatice ale warfarinei. Creșterea dozei de Lojuxta poate determina anticoagulare mai mare decât nivelul terapeutic, iar scăderea dozei poate determina anticoagulare mai mică decât nivelul terapeutic. Dificultatea în controlarea INR a contribuit la întreruperea timpurie a studiului de fază 3 pentru unul din cinci dintre pacienții cărora li se administra concomitent warfarină. Pacienților cărora li se administrează warfarină trebuie să li se monitorizeze în mod regulat INR-ul, mai ales după orice modificare a dozei de Lojuxta. Doza de warfarină trebuie adaptată astfel cum este indicat din punct de vedere clinic.

Consumul de alcool etilic

Alcoolul etilic poate mări nivelurile lipidelor hepatice și poate induce sau exacerba leziuni hepatice. În studiul de fază 3, 3 din 4 pacienți cu creșteri ale ALT >5x LSVN au raportat un consum de alcool etilic peste limitele recomandate în protocol. Este contraindicat consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu Lojuxta.

Agenti hepatotoxici

Este necesară precauție când Lojuxta este utilizată în asociere cu alte medicamente cunoscute ca având potențial de hepatotoxicitate, cum sunt isotretinoină, amiodaronă, acetaminofen (>4 g/zi timp de ≥3

zile/săptămână), metotrexat, tetraciline și tamoxifen. Nu se cunoaște efectul administrării concomitente a Lojuxta cu alte medicamente hepatotoxice. Poate fi justificată monitorizarea mai frecventă a analizelor hepatice.

Absorbția redusă a vitaminelor liposolubile și a acizilor grași în ser

Dat fiind mecanismul de acțiune al lomitapidei în intestinul subțire, acesta poate reduce absorbția nutrienților liposolubili. În studiul de fază 3, pacienților li s-au administrat zilnic suplimente alimentare cu vitamina E, acid linoleic, ALA, EPA și DHA. În acest studiu, nivelurile medii serice ale vitaminei E, ALA, acidului linoleic, EPA, DHA și ale acidului arahidonic au scăzut de la momentul inițial până în săptămâna 26, însă s-au menținut peste limita inferioară a intervalului de referință. Consecințele clinice adverse ale acestor reduceri nu au fost observate în asociere cu tratamentul cu lomitapidă de până la 78 de săptămâni. Pacienții tratați cu Lojuxta trebuie să ia zilnic suplimente care conțin 400 unități internaționale de vitamina E și aproximativ 200 mg de acid linoleic, 210 mg ALA, 110 mg EPA și 80 mg DHA.

Măsuri contraceptive la femeile cu potențial fertil

Înainte de inițierea tratamentului la femeile *cu potențial fertil*, trebuie oferite recomandări adecvate privind metode contraceptive eficiente și trebuie inițiate măsuri contraceptive eficiente. Pacientele care iau contraceptive orale pe bază de estrogeni trebuie informate cu privire la posibila pierdere a eficacității acestora din cauza diareii și/sau vărsăturilor (vezi pct. 4.5). Contraceptivele orale care conțin estrogeni sunt inhibitori slabi ai CYP3A4 (vezi pct. 4.2).

Pacientele trebuie informate să contacteze imediat medicul curant și să oprească administrarea Lojuxta dacă rămân gravide (vezi pct. 4.6).

Lactoză

Lojuxta conține lactoză și prin urmare nu trebuie administrat pacienților cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra Lojuxta și alte forme de interacțiune

Tabelul 2: Interacțiuni între Lojuxta și alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente	Efectele asupra nivelurilor de lomitapidă	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Lojuxta
Inhibitori ai CYP3A4	Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată concomitent cu ketoconazol 200 mg, un inhibitor puternic al CYP3A4, de două ori pe zi, ASC-ul lomitapidei a crescut de aproximativ 27 de ori, iar C_{max} a crescut de aproximativ 15 ori. Nu au fost studiate interacțiunile dintre inhibitorii moderați ai CYP3A4 și lomitapidă. Se preconizează ca inhibitorii moderați ai CYP3A4 să aibă un impact substanțial asupra farmacocineticii lomitapidei. Pe	Este contraindicată utilizarea inhibitorilor CYP3A4 puternici sau moderați în asociere cu Lojuxta. Dacă nu poate fi evitat tratamentul cu antifungice azolice (de exemplu, itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol), cu antiaritmicii dronedaronă, cu antibiotice macrolide (de exemplu, eritromicină, claritromicină), cu antibiotice ketolide (de exemplu, telitromicină), cu inhibitorii ai proteazei HIV și cu blocantele canalelor de calciu diltiazem și verapamil, terapia cu Lojuxta trebuie întreruptă în timpul tratamentului (vezi pct. 4.3 și 4.4). Sucul de grepfrut este un inhibitor

Medicamente	Efectele asupra nivelurilor de lomitapidă	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Lojuxta
	<p>baza rezultatelor din studiul cu inhibitorul puternic CYP3A4, ketoconazol, și a datelor istorice pentru modelul de test CYP3A4 cu midazolam, se preconizează ca utilizarea concomitentă a inhibitorilor moderați ai CYP3A4 să crească expunerea la lomitapidă de 4-10 ori.</p> <p>Este de așteptat ca inhibitorii slabi ai CYP3A4 să mărească expunerea la lomitapidă atunci când sunt administrați concomitent.</p> <p>Atunci când lomitapida 20 mg a fost administrată concomitent cu atorvastatina, un inhibitor slab al CYP3A4, ASC-ul și C_{max} ale lomitapidei au crescut de aproximativ 2 ori. Când doza de lomitapidă a fost luată la interval de 12 ore de atorvastatină, nu a fost observată nicio creștere semnificativă clinic a expunerii la lomitapidă.</p> <p>Atunci când lomitapida 20 mg a fost administrată concomitent sau la interval de 12 ore cu etinilestradiol/norgestimat, un inhibitor slab al CYP3A4, nu a fost observată nicio creștere semnificativă clinic a expunerii la lomitapidă.</p>	<p>moderat al CYP3A4 și se preconizează să crească în mod substanțial expunerea la lomitapidă. Pacienții care iau Lojuxta trebuie să evite consumul de suc de grepfrut. Atunci când este administrată cu atorvastatina, doza de Lojuxta trebuie administrată separat la interval de 12 ore sau trebuie redusă la jumătate (vezi pct. 4.2). Doza de Lojuxta trebuie administrată separat la interval de 12 ore de orice alți inhibitori slabi ai CYP3A4 utilizați concomitent. Exemplele de inhibitori slabi ai CYP3A4 includ: alprazolam, amidaronă, amlodipină, atorvastatină, azitromicină, bicalutamidă, cilostazol, cimetidină, ciclosporină, clotrimazol, fluoxetină, fluvoxamină, fosaprepitant, ginkgo, <i>Hydrastis canadensis</i>, izoniazidă, ivacaftor, lacidipină, lapatinib, linagliptin, nilotinib, contraceptive orale care conțin estrogeni, pazopanib, ulei de mentă, propiverină, ranitidină, ranolazină, roxitromicină, portocale amare, tacrolimus, ticagrelor, și tolvaptan. Această listă nu are caracter exhaustiv, iar medicii care prescriu medicamente trebuie să verifice informațiile privind prescrierea medicamentelor care urmează a fi administrate în asociere cu Lojuxta pentru potențialele interacțiuni mediate de CYP3A4.</p> <p>Nu a fost testat efectul administrării a mai mult de un inhibitor slab al CYP3A4, însă efectul asupra expunerii la lomitapidă se preconizează a fi mai mare decât în cazul administrării concomitente a inhibitorilor individuali în asociere cu lomitapidă.</p> <p>Sunt necesare precauții suplimentare dacă se administrează mai mult de un inhibitor slab al CYP3A4 în asociere cu Lojuxta.</p>
Inductori ai CYP3A4	<p>Ar fi de așteptat ca medicamentele care induc CYP3A4 să mărească viteza și gradul de metabolizare a lomitapidei. În consecință, aceasta ar trebui să reducă efectul lomitapidei. Impactul asupra eficacității este posibil să fie variabil.</p>	<p>Atunci când se administrează concomitent inductori CYP3A4 (adică aminoglutetimidă, nafcilin, inhibitori nonnucleozidici de reverstranscriptază, fenobarbital, rifampicină, carbamazepină, pioglitazonă, sunătoare, glucocorticoizi, modafinil și fenitoină) cu Lojuxta, trebuie avută în vedere posibilitatea unei interacțiuni medicamentoase care afectează eficacitatea. Se recomandă</p>

Medicamente	Efectele asupra nivelurilor de lomitapidă	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Lojuxta
		creșterea frecvenței evaluării LDL-C în timpul unei astfel de utilizări concomitente și să se ia în considerare creșterea dozei de Lojuxta pentru a se asigura nivelul dorit de eficacitate în cazul în care inductorul CYP3A4 este destinat utilizării cronice.
Chelatori de acizi biliari	Lomitapida nu a fost testată pentru interacțiuni cu chelatorii de acizi biliari (rășini precum colesvelamul și colestiramina).	Deoarece chelatorii de acizi biliari pot interfera cu absorbția medicamentelor administrate oral, chelatorii de acizi biliari trebuie luați cu cel puțin 4 ore înainte sau la cel puțin 4 ore după Lojuxta.

Efectele lomitapidei asupra altor medicamente

Inhibitori de HMG-CoA reductază („statine”): Lomitapida mărește concentrațiile plasmatice ale statinelor. Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată la starea de echilibru înainte de simvastatină 40 mg, ASC-ul și C_{max} ale simvastatinei acide au crescut cu 68% și respectiv 57%. Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată la starea de echilibru înainte de atorvastatină 20 mg, ASC-ul și C_{max} ale atorvastatinei acide au crescut cu 52% și respectiv 63%. Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată la starea de echilibru înainte de rosuvastatină 20 mg, T_{max} al rosuvastatinei a crescut de la 1 la 4 ore, ASC-ul a crescut cu 32%, iar C_{max} acesteia a rămas neschimbată. Riscul de miopatie asociat cu simvastatina este dependent de doză. Este contraindicată utilizarea Lojuxta la pacienții tratați cu doze mari de simvastatină (>40 mg) (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Anticoagulante cumarinice: Atunci când lomitapida 60 mg a fost administrată la starea de echilibru și la 6 zile după administrarea warfarinei 10 mg, INR a crescut de 1,26 ori. ASC pentru R(+) warfarină și pentru S(-) warfarină a crescut cu 25% și respectiv 30%. C_{max} pentru R(+) warfarină și pentru S(-) warfarină a crescut cu 14% și respectiv 15%. La pacienții care iau concomitent cumarine (cum este warfarina) și Lojuxta, INR trebuie determinat înainte de a începe tratamentul cu Lojuxta și trebuie monitorizat regulat împreună cu doza de cumarine adaptată cât timp este indicat clinic (vezi pct. 4.4).

Fenofibrat, niacină și ezetimib: Atunci când lomitapida a fost administrată la starea de echilibru înainte de administrarea fenofibratului micronizat 145 mg, niacinei cu eliberare prelungită 1 000 mg sau a ezetimibului 10 mg, la niciunul din aceste medicamente nu s-au observat efecte semnificative clinic asupra expunerii. Nu sunt necesare adaptări ale dozei când sunt administrate în asociere cu Lojuxta.

Contraceptive orale: Atunci când lomitapida 50 mg a fost administrată la starea de echilibru împreună cu un contraceptiv oral pe bază de estrogeni, nu au fost observate efecte semnificative clinic și nici efecte semnificative statistic asupra farmacocineticii componentelor contraceptivului oral (etinilestradiol și 17-deacetyl norgestimat, metabolitul norgestimatului). Nu se anticipează ca lomitapida să influențeze direct eficacitatea contraceptivelor orale pe bază de estrogeni; diareea și vărsăturile pot reduce însă absorbția hormonului. În cazuri de diaree prelungită sau severă și/sau vărsături care durează mai mult de 2 zile, trebuie utilizate măsuri contraceptive suplimentare timp de 7 zile după ce simptomele s-au remis.

Substraturi P-gp: Lomitapida inhibă P-gp *in vitro* și poate mări absorbția substraturilor P-gp. Administrarea concomitentă a Lojuxta cu substraturi P-gp (cum sunt aliskiren, ambrisentan, colchicină, dabigatran etexilat, digoxină, everolimus, fexofenadină, imatinib, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazol, ranolazină, saxagliptină, sirolimus, sitagliptină, talinolol, tolvaptan, topotecan) poate mări absorbția substraturilor P-gp. Trebuie avută în vedere reducerea dozei de substrat P-gp atunci când este utilizat în asociere cu Lojuxta.

Evaluarea in vitro a interacțiunilor medicamentoase: Lomitapida inhibă CYP3A4. Lomitapida nu induce CYP 1A2, 3A4 sau 2B6 și nu inhibă CYP 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 sau 2E1. Lomitapida nu este un substrat P-gp dar inhibă P-gp. Lomitapida nu inhibă proteina de rezistență la antineoplazice din cancerul de sân (breast cancer resistance protein) (BCRP).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Lojuxta este contraindicat în timpul sarcinii. Nu există date fiabile privind utilizarea medicamentului la femeile gravide. Studiile pe animale au evidențiat efecte toxice asupra dezvoltării (teratogenitate, embriotoxicitate, vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Utilizarea la femei cu potențial fertil

Înainte de începerea tratamentului la femeile cu potențial fertil, trebuie confirmată absența sarcinii, trebuie oferite recomandări adecvate cu privire la metodele contraceptive eficiente și trebuie inițiată utilizarea unei metode contraceptive eficiente. Pacientele care iau contraceptive orale pe bază de estrogeni trebuie informate cu privire la posibila pierdere a eficacității lor din cauza diareei și/sau vărsăturilor. Trebuie utilizate măsuri contraceptive suplimentare până la remisia simptomelor (vezi pct. 4.5).

Alăptarea

Nu este cunoscut dacă lomitapida este excretată în laptele matern. Din cauza posibilității de apariție a reacțiilor adverse, identificate pe baza rezultatelor din studiile cu lomitapidă la animale (vezi pct. 5.3), se recomandă luarea unei decizii fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe administrarea medicamentului, ținând cont de importanța medicamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Nu au fost observate reacții adverse asupra fertilității la șobolani masculi și femele cărora li s-a administrat lomitapidă la expuneri sistemice (ASC) estimate a fi de 4 până la de 5 ori mai mari decât la om la doza maximă recomandată pentru om (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lojuxta poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse în timpul tratamentului au fost valorile anormale ale aminotransferazelor hepatice (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost tulburările gastro-intestinale. Reacțiile adverse gastro-intestinale au fost raportate de 27 (93%) din 29 de pacienți din studiul clinic de fază 3. Diareea a apărut la 79% din pacienți, greața la 65%, dispepsia la 38%, iar vărsăturile la 34%. Alte reacții raportate la cel puțin 20% din pacienți sunt durere abdominală, disconfort abdominal, distensie

abdominală, constipație și flatulență. Reacțiile adverse gastro-intestinale au apărut mai frecvent în timpul fazei de creștere a dozei din cadrul studiului și s-au redus odată ce pentru pacienți s-a stabilit doza maximă tolerată de lomitapidă.

Reacțiile adverse gastro-intestinale de intensitate severă au fost raportate de 6 (21%) din 29 de pacienți din studiul clinic de fază 3, cele mai frecvente fiind diareea (4 pacienți, 14%), vărsăturile (3 pacienți, 10%) și durere abdominală, distensia abdominală și/sau disconfortul abdominal (2 pacienți, 7%). Reacțiile gastro-intestinale au contribuit la motivele pentru întreruperea timpurie a studiului pentru 4 (14%) pacienți.

Reacțiile adverse de intensitate severă raportate cel mai frecvent au fost diaree (4 pacienți, 14%), vărsături (3 pacienți, 10%) și distensie abdominală și creșterea ALT (câte 2 pacienți fiecare, 7%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvența reacțiilor adverse este definită ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3 enumeră toate reacțiile adverse raportate pentru cei 35 de pacienți tratați în studiul de fază 2 UP1001 și în studiul de fază 3 UP1002/AEGR-733-005 sau în studiul de extensie a acestuia AEGR-733-012.

Tabelul 3: Frecvența reacțiilor adverse la pacienții cu HoFH

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Frecvente	Gastroenterită
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scăderea poftei de mâncare
	Cu frecvență necunoscută	Deshidratare
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli Cefălee Migrenă
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree Greață Vărsături Disconfort abdominal Dispepsie Durere abdominală Dureri în etajul abdominal superior Flatulență Distensie abdominală Constipație
	Frecvente	Gastrită Tenesme rectale Aerofagie Nevoia urgentă de a defeca Erucție Hipermotilitate intestinală Dilatate gastrică Tulburări gastrice Sindrom de reflux gastroesofagian Hemoragie hemoroidală Regurgitare
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Steatoză hepatică Hepatotoxicitate

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
		Hepatomegalie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Echimoze Papule Erupție cutanată tranzitorie eritematoasă Xantom
	Cu frecvență necunoscută	Alopecie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Cu frecvență necunoscută	Mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Oboseală
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Creșterea valorilor serice ale alanin-aminotransferazei Creșterea valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei Scădere ponderală
	Frecvente	Creșterea raportului normalizat internațional Creșterea fosfatazei alcaline sanguine Scăderea kaliemiei Scăderea carotenului Anomalii ale raportului normalizat internațional Valori anormale ale testelor funcției hepatice Timp de protrombină prelungit Creșterea transaminazelor Scăderea vitaminei E Scăderea vitaminei K

Tabelul 4 enumeră toate reacțiile adverse pentru pacienții cărora li s-a administrat lomitapidă în monoterapie (N=291) tratați în studiile de Fază 2 la pacienți cu LDL-C crescut (N=462).

Tabelul 4: Frecvența reacțiilor adverse la pacienții cu LDL-C crescut

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Gastroenterită Infecție gastro-intestinală Gripă Rinofaringită Sinuzită
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	Anemie
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Scădere a poftei de mâncare
	Mai puțin frecvente	Deshidratare Creștere a poftei de mâncare
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Parestezie Somnolență
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tumefiere oculară
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Vertij
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Leziuni faringiene Sindromul tusei de căi aeriene superioare
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree Greață Flatulență
	Frecvente	Dureri în etajul abdominal superior Distensie abdominală Durere abdominală Vărsături Disconfort abdominal Dispepsie Eructație Durere abdominală inferioară Hipermotilitate intestinală
	Mai puțin frecvente	Xerostomie Materii fecale tari Sindrom de reflux gastroesofagian Sensibilitate abdominală Disconfort epigastric Dilatare gastrică Hematemeză Hemoragie gastro-intestinală inferioară Reflux esofagian
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Hepatomegalie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Vezicule Xerodermie Hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Spasme musculare
	Mai puțin frecvente	Artralgie Mialgie Durere la nivelul extremităților Inflamație a articulațiilor Spasme musculare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Hematurie

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Oboseală Astenie
	Mai puțin frecvente	Durere toracică Frisoane Sațietate precoce Tulburări de mers Stare generală de rău Febră
Investigații diagnostice	Frecvente	Creșterea valorilor serice ale alanin-aminotransferazei Creșterea valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei Creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice Valori anormale ale testelor funcției hepatice Număr de neutrofile scăzut Număr de leucocite scăzut
	Mai puțin frecvente	Scădere ponderală Creșterea concentrației plasmatice a bilirubinei Valori crescute ale gamma-glutamilttransferazei Valori crescute al procentului de neutrofile Proteinurie Timp de protrombină prelungit Valori anormale ale testelor funcționale pulmonare Număr de leucocite crescut

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Nu există nici un tratament specific în caz de supradozaj. La rozătoare, dozele unice de lomitapidă administrate oral de ≥ 600 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om (1 mg/kg) au fost bine tolerate. Doza maximă administrată subiecților umani în studiile clinice a fost de 200 mg sub formă de doză unică; nu au existat reacții adverse.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente care modifică profilul lipidic, simple, codul ATC: C10AX12

Mecanism de acțiune

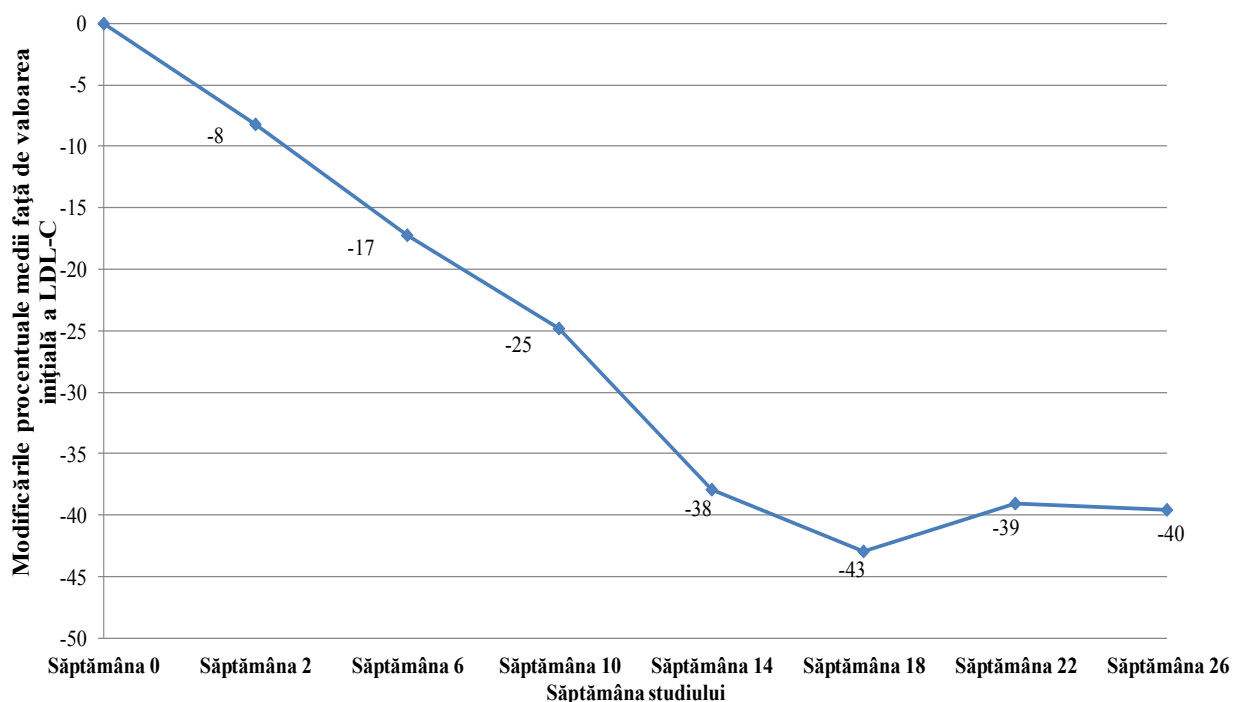
Lomitapida este un inhibitor selectiv al proteinei de transfer microzomal (MTP), o proteină de transfer intracelular al lipidelor care se găsește în lumenul reticulului endoplasmatic și este responsabilă pentru legarea și deplasarea moleculelor de lipide individuale între membrane. MTP joacă un rol esențial în gruparea lipoproteinelor care conțin apo B din ficat și intestine. Inhibarea MTP reduce secreția de lipoproteine și concentrațiile plasmatiche ale lipidelor rezultate din lipoproteine, inclusiv ale colesterolului și ale trigliceridelor.

Eficacitate și siguranță clinică

Un studiu deschis, cu un singur braț (UP1002/AEGR-733-005) a evaluat eficacitatea și siguranța lomitapidei administrate concomitent cu un regim alimentar hipolipidic și cu alte tratamente hipolipemice la pacienți adulți cu HoFH. La intrarea în studiu, pacienților li s-a indicat să țină un regim alimentar hipolipidic (<20% calorii din lipide) și tratamentele hipolipemice, inclusiv afereza, după caz, cu 6 săptămâni înainte de momentul inițial cel puțin până în săptămâna 26. Doza de lomitapidă a fost mărită de la 5 mg la o doză tolerată maximă determinată individual de până la 60 mg. După săptămâna 26, pacienții au fost menținuți pe lomitapidă pentru a determina efectele tratamentului pe termen lung și li s-a permis să modifice tratamentele hipolipemice de fond. Studiul a asigurat în total 78 de săptămâni de tratament.

Au fost înrolați 29 de pacienți, din care 23 au ajuns până la final în săptămâna 78. Au fost incluși 16 bărbați (55%) și 13 femei (45%) cu o medie de vârstă de 30,7 ani, cu vârste cuprinse între 18 și 55 de ani. Doza medie de lomitapidă a fost de 45 mg în săptămâna 26 și de 40 mg în săptămâna 78. În săptămâna 26, modificarea procentuală medie a LDL-C de la valoarea inițială a LDL-C a fost de -40% ($p < 0,001$) în cadrul grupului în intenție de tratament (ITT). În figura 1 este prezentată modificarea procentuală medie de la valoarea inițială până în săptămâna 26 utilizând ultima observație efectuată (last observation carried forward) (LOCF) pentru fiecare evaluare.

Figura 1: Modificările procentuale medii față de valoarea inițială a LDL-C din cadrul studiului principal privind eficacitatea UP1002/AEGR-733-005 până în săptămâna 26 (obiectivul principal) folosind LOCF pentru fiecare evaluare (N=29)



Modificările concentrațiilor plasmatiche ale lipidelor și ale lipoproteinelor până în săptămâna 26 și până în săptămâna 78 a tratamentului cu lomitapidă sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Valorile absolute și procentuale ale modificărilor concentrațiilor plasmatice ale lipidelor și lipoproteinelor de la valoarea inițială până în săptămânile 26 și 78 (studiul principal privind eficacitatea UP1002/AEGR-733-005)

Parametru (unități)	Valoare inițială	Săptămâna 26/LOCF (N=29)			Săptămâna 78 (N=23)		
	Medie (DS)	Medie (DS)	% modificare	valoarea a p ^b	Medie (DS)	% modificare	valoarea p ^b
LDL-C, direct (mg/dl)	336 (114)	190 (104)	-40	<0,001	210 (132)	-38	<0,001
Colesterol total (CT) (mg/dl)	430 (135)	258 (118)	-36	<0,001	281 (149)	-35	<0,001
Apolipoproteina B (apo B) (mg/dl)	259 (80)	148 (74)	-39	<0,001	151 (89)	-43	<0,001
Trigliceride (TG) (mg/dl) ^a	92	57	-45	0,009	59	-42	0,012
Colesterol fără lipoproteine cu densitate mare (Non-HDL-C) (mg/dl)	386 (132)	217 (113)	-40	<0,001	239 (146)	-39	<0,001
Colesterol lipoproteic cu densitate foarte mică (VLDL-C) (mg/dl)	21 (10)	13 (9)	-29	0,012	16 (15)	-31	0,013
Lipoproteina (a) (Lp(a)) (nmol/l) ^a	66	61	-13	0,094	72	-4	<0,842
Colesterol lipoproteic cu densitate mare (HDL-C) (mg/dl)	44 (11)	41 (13)	-7	0,072	43 (12)	-4,6	0,246

^a Valoare mediană prezentată pentru TG și Lp(a). valoarea-p se bazează pe modificarea procentuală medie

^b Valoarea-p în modificarea procentuală medie de la valoarea de bază din testul-t împerecheat

Atât în săptămâna 26, cât și în săptămâna 78 au existat reduceri semnificative ale LDL-C, TC, apo B, TG, non-HDL-C, VLDL-C și modificări ale HDL-C care au tins să scadă în săptămâna 26 și au revenit la nivelurile inițiale în săptămâna 78.

Efectul Lojuxta asupra morbidității și mortalității de cauză cardiovasculară nu a fost determinat.

Inițial, 93% din pacienți urmau un tratament cu o statină, 76% urmau un tratament cu ezetimib, 10% cu niacină, 3% cu un chelator de acizi biliari și la 62% li se aplica afereză. La 15 din 23 de pacienți (65%) li s-a redus tratamentul hipolipemiant în săptămâna 78, inclusiv reducerile/întreruperile planificate și neplanificate. Afereza a fost întreruptă, în săptămâna 26, la 3 din 13 pacienți care urmau această procedură iar frecvența a fost redusă la 3 dintre pacienți cu menținerea nivelurilor scăzute de LDL-C până în săptămâna 78. Beneficiul clinic al reducerii tratamentului hipolipemiant de fond, inclusiv al aferezei, nu este sigur.

Din cei 23 de pacienți care au ajuns până la final în săptămâna 26, la acel moment 19 (83%) au avut reduceri ale LDL-C $\geq 25\%$ cu 8 (35%) având LDL-C <100 mg/dl și 1 având LDL-C <70 mg/dl.

În acest studiu, 10 pacienți au prezentat creșteri ale AST și/sau ale ALT >3 x LSVN (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6: Cele mai mari rezultate ale analizelor funcționale hepatice după prima doză (studiul principal privind eficacitatea UP1002/AEGR-733-005)

Parametru/Anomalie	N (%)
ALT	
Număr de pacienți cu evaluări	29
>3 până la ≤5 x LSVN	6 (20,7)
>5 până la ≤10 x LSVN	3 (10,3)
>10 până la ≤20 x LSVN	1 (3,4)
>20 x LSVN	0
AST	
Număr de pacienți cu evaluări	29
>3 până la ≤5 x LSVN	5 (17,2)
>5 până la ≤10 x LSVN	1 (3,4)
>10 până la ≤20 x LSVN	0
>20 x LSVN	0

Creșterile ALT și/sau AST >5 x LSVN au fost gestionate prin reducerea dozei sau suspendarea temporară a administrării lomitapidei și toți pacienții au putut să continue tratamentul cu medicamentul studiat. Nu au fost observate creșteri semnificative clinic ale bilirubinemiei sau ale fosfatazei alcaline. Lipidele hepatice au fost determinate prospectiv folosind SRM la toți pacienții eligibili în timpul studiului clinic (Tabelul 7). Datele de la pacienții individuali la care au fost repetate determinările după oprirea tratamentului cu lomitapidă indică faptul că acumularea de lipide hepatice este reversibilă, însă nu se știe dacă rămân sechele din punct de vedere histologic.

Tabelul 7: Modificările maxime absolute ale procentajului lipidelor hepatice (studiul principal privind eficacitatea UP1002/AEGR-733-005)

Creșterea maximă absolută a procentajului lipidelor hepatice	Faza de eficacitate Săptămânile 0-26 N (%)	Faza de siguranță Săptămânile 26-78 N (%)	Întregul studiu Săptămânile 0-78 N (%)
Numărul de pacienți evaluabili	22	22	23
≤5%	9 (41)	6 (27)	5 (22)
>5% până la ≤10%	6 (27)	8 (36)	8 (35)
>10% până la ≤15%	4 (18)	3 (14)	4 (17)
>15% până la ≤20%	1 (5)	4 (18)	3 (13)
>20% până la ≤25%	1 (5)	0	1 (4)
>25%	1 (5)	1 (5)	2 (9)

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Lojuxta la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul HoFH (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea orală absolută a lomitapidei este de 7 %. Absorbția nu este limitată de penetrarea medicamentului prin bariera intestinală, însă este influențată în mare măsură de un efect de prim pasaj hepatic extins. Concentrațiile plasmatice maxime de lomitapidă au fost atinse la 4-8 ore după administrarea orală. Farmacocinetica lomitapidei este aproximativ proporțională cu doza pentru dozele orale unice în intervalul terapeutic. Dozele mai mari de 60 mg sugerează o tendință de nelinearitate și nu sunt recomandate.

La dozarea multiplă, C_{max} și ASC au crescut aproximativ proporțional cu doza de lomitapidă. C_{max} și ASC au crescut fie după o masă bogată în lipide (77 % și respectiv 58 %), fie după o masă săracă în lipide (70 % și respectiv 28 %). Acumularea lomitapidei în plasmă a fost în concordanță cu cea preconizată după o doză unică care a urmat administrării orale, o dată pe zi, mai mari de 25 mg timp de până la 4 săptămâni. Variabilitatea interindividuală a ASC-ului lomitapidei a fost de aproximativ 50 %.

La starea de echilibru, acumularea lomitapidei a fost de 2,7 la 25 mg și de 3,9 la 50 mg.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul distribuției de lomitapidă a fost mare (în medie=1 200 litri) în pofida unui grad mare (>99,8 %) al legării de proteinele plasmatice. În studiile pe animale, lomitapida s-a acumulat în concentrații mari (200 de ori) în ficat.

Metabolizare

Lomitapida este intens metabolizată, în special de CYP3A4. Izoformele CYP 2E1, 1A2, 2B6, 2C8 și 2C19 sunt implicate într-o mai mică măsură, iar izoformele 2D6 și 2C9 nu sunt implicate în metabolizarea lomitapidei.

Eliminare

După administrarea unei doze sub formă de soluție orală marcată radioactiv la subiecți sănătoși, 93 % din doza administrată s-a regăsit în urină și în materiile fecale. Aproximativ 33 % din radioactivitate a fost excretată în urină sub formă de metaboliți. Restul a fost excretat în materiile fecale, în principal sub formă de metaboliți oxidați. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al lomitapidei a fost de aproximativ 29 de ore.

Grupe speciale de pacienți

Datele din studiul clinic pivot au fost analizate din punct de vedere al impactului covariatelor potențiale asupra expunerii lomitapidei. Dintre parametrii examinați [rasă, indice al masei corporale (IMC), sex, greutate, vârstă], numai IMC a putut fi clasificat drept covariată potențială.

Vârstă și sex

Nu a existat niciun efect relevant clinic al vârstei (18-64 ani) sau al sexului asupra farmacocineticii lomitapidei.

Rasă

Nu este necesară adaptarea dozei la pacienții albi sau latino-americani. Nu există suficiente informații pentru a determina dacă Lojuxta necesită adaptarea dozei la alte rase. Totuși, deoarece medicamentul este administrat în doze crescătoare în concordanță cu siguranța și tolerabilitatea fiecărui pacient în parte, nu se recomandă nicio adaptare a schemei de dozare în funcție de rasă.

Insuficiență renală

La populația cu insuficiență renală, lomitapida a fost studiată numai la pacienți cu insuficiență renală în stadiu terminal (IRST). Un studiu farmacocinetic la pacienți cu IRST cărora li se efectua dializă a demonstrat o creștere cu 36 % a concentrației plasmatice medii de lomitapidă comparativ cu subiecții sănătoși din grupul de control. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminal al lomitapidei nu a fost afectat.

Insuficiență hepatică

A fost efectuat un studiu deschis, cu doză unică, pentru a evalua farmacocinetica lomitapidei 60 mg la voluntari sănătoși cu funcție hepatică normală, în comparație cu pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) și moderată (Child-Pugh B). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, ASC-ul și C_{max} ale lomitapidei au fost mai mari cu 164 % și respectiv cu 361 %, comparativ cu voluntarii sănătoși. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, ASC-ul și C_{max} ale lomitapidei au fost mai mari cu 47 % și respectiv cu 4%, în comparație cu voluntarii sănătoși. Lojuxta nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh 10-15).

Copii și adolescenți

Lojuxta nu a fost studiată la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

Pacienți vârstnici

Lojuxta nu a fost studiată la pacienți cu vârsta de 65 de ani sau peste.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile toxicologice cu doză orală repetată la rozătoare și câini, principalele rezultate legate de medicament au fost acumularea de lipide în intestinul subțire și/sau ficat asociate cu scăderea nivelurilor colesterolului și/sau ale trigliceridelor serice. Aceste modificări sunt secundare mecanismului de acțiune al lomitapidei. Alte modificări legate de ficat în studiile de toxicitate cu doză repetată la șobolani și câini au inclus creșterea aminotransferazelor serice, inflamație subcutată (numai la șobolani) și necroză uniceulară. Într-un studiu cu doză repetată, cu durată de 1 an, la câini, nu au existat modificări microscopice în ficat, deși AST-ul seric a crescut ușor la femele.

Histiocitoza pulmonară a fost observată la rozătoare. Scăderea parametrilor eritrocitari, precum și poikilocitoză și/sau anisocitoză au fost observate la câini. Toxicitatea la nivel testicular a fost observată la câini la de 205 ori expunerea la om (ASC) de 60 mg, în cadrul unui studiu cu durată de 6 luni. Nu au fost observate reacții adverse asupra testiculelor în cadrul unui studiu cu durată de 1 an, la câini, la de 64 de ori expunerea la om de 60 mg.

În cadrul unui studiu de carcinogenitate alimentară la șoareci, lomitapida a fost administrată timp de până la 104 săptămâni la doze cuprinse între 0,3 și 45 mg/kg/zi. Au existat creșteri semnificative din punct de vedere statistic ale incidenței adenoamelor și carcinoamelor hepatice la doze $\geq 1,5$ mg/kg/zi la masculi (≥ 2 ori expunerea la om de 60 mg zilnic pe baza ASC) și $\geq 7,5$ mg/kg/zi la femele (≥ 9 ori expunerea la om de 60 mg zilnic pe baza ASC). Incidența carcinoamelor intestinului subțire și/sau a adenoamelor și carcinoamelor combinate (tumori rare la șoareci) a crescut semnificativ la doze ≥ 15 mg/kg/zi la masculi (≥ 26 de ori expunerea la om de 60 mg zilnic pe baza ASC) și ≥ 15 mg/kg/zi la femele (≥ 22 de ori expunerea la om de 60 mg zilnic pe baza ASC).

În cadrul unui studiu de carcinogenitate orală la șobolani, lomitapida a fost administrată timp de până la 99 de săptămâni, la doze de până la 7,5 mg/kg/zi la masculi și de 2,0 mg/kg/zi la femele. Fibroza hepatică focală a fost observată la masculi și la femele, iar degenerarea chistică hepatică a fost observată numai la masculi. La masculii tratați cu doze mari, s-a observat o incidență crescută a adenomului celulelor acinare pancreatice la de 6 ori expunerea la om de 60 mg pe baza ASC.

Lomitapida nu a fost mutagenă sau genotoxică în cadrul unei serii de studii *in vitro* și *in vivo*.

Lomitapida nu a avut efecte asupra funcției de reproducere la șobolani femele la doze de până la 1 mg/kg sau la șobolani masculi la doze de până la 5 mg/kg. Expunerile sistemice la lomitapidă la aceste doze s-au stabilit a fi de 4 ori mai mari (la femele) și de 5 ori mai mari (la masculi) decât expunerea la om de 60 mg pe baza ASC.

Lomitapida a fost teratogenă la șobolan în absența toxicității materne la o expunere (ASC) stabilită a fi dublă față de cea la om de 60 mg. Nu au existat dovezi de toxicitate embrio-fetală la iepuri la de 3 ori doza maximă recomandată la om (DMRO) de 60 mg pe baza suprafeței corporale. Toxicitatea embrio-fetală a fost observată la iepuri în absența toxicității materne la $\geq 6,5$ ori DMRO. La dihori, lomitapida a fost atât toxică pentru mamă, cât și teratogenă la <1 dată DMRO.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Amidon pregelatinizat (porumb)
Amidonglicolat de sodiu
Celuloză microcristalină
Lactoză monohidrat
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)

Cerneală de inscripționare

Shellac
Oxid negru de fer (E172)
Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEID) prevăzut cu sigiliu cu inducție din poliester/fole de aluminiu/carton și capac din polipropilenă cu filet.

Dimensiunile ambalajului:
28 de capsule

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Lakeside House
1 Furzeground Way
Stockley Park East
Uxbridge UB11 1BD
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/851/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate referitoare la acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

Catalent UK Packaging Limited
Lancaster Way
Wingates Industrial Estate
Westhoughton
Bolton
Lancashire
BL5 3XX
Marea Britanie

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicamente eliberate pe bază de prescripție medicală „restrictivă” (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP va furniza un pachet educațional înainte de lansare având ca țintă toți medicii despre care se preconizează că vor prescrie/utiliza lomitapidă.

Pachetul educațional pentru medic trebuie să conțină:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghidul pentru medicii care prescriu medicamentul
- Carduri de alertă pentru pacient

- Broșuri pentru pacient

DAPP trebuie să convină asupra conținutului și formatului materialelor educaționale, concomitent cu un plan de comunicare, împreună cu autoritățile naționale competente din fiecare stat membru înainte de a începe distribuția pe teritoriul acestuia.

Ghidul medicului care prescrie medicamente conține următoarele mesaje cheie:

Selectarea corespunzătoare a pacientului

- Lojuxta este indicat numai pentru utilizarea la pacienți adulți cu HoFH; Siguranța și eficacitatea Lojuxta la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite; Tratatamentul cu Lojuxta trebuie inițiat și monitorizat numai de către un medic cu experiență în tratarea tulburărilor lipidice;
- Faptul că Lojuxta a fost teratogen în studiile non-clinice și că femeile cu potențial fertil nu trebuie să fie gravide și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente înainte de inițierea tratamentului.

Efecte gastro-intestinale (GI)

- Informații privind reacții adverse, inclusiv diaree, greață, flatulență, durere abdominală sau disconfort abdominal, distensie abdominală, vărsături, dispepsie, eructație și scădere a poftei de mâncare; Contraindicația privind utilizarea la pacienți cunoscuți cu boală intestinală semnificativă sau cronică, cum sunt boala inflamatorie intestinală sau malabsorbția; Recomandarea privind creșterea gradată a dozei de Lojuxta pentru a îmbunătăți tolerabilitatea medicamentului; Informarea pacienților cu privire la:
 - Necesitatea de a urma un regim alimentar hipolipidic (adică pacienții trebuie să urmeze un regim alimentar care să furnizeze mai puțin de 20% energie din lipide);
 - Perioada de administrare a medicamentului (Lojuxta trebuie luat pe stomacul gol, la cel puțin 2 ore după masa de seară);
 - Necesitatea de a lua zilnic suplimente alimentare [adică 400 UI vitamina E, aproximativ 200 mg acid linoleic, 110 mg acid eicosapentaenoic (EPA), 210 mg acid alfa linolenic (ALA) și 80 mg acid docosahexaenoic (DHA) pe zi];

Reacții adverse hepatice în legătură cu valorile crescute ale aminotransferazelor și cu afecțiunea hepatică evolutivă

- Informații privind contraindicația la pacienții cu insuficiență/afecțiune hepatică moderată sau severă preexistentă, inclusiv la cei cu rezultate anormale, persistente și inexplicabile ale testelor funcției hepatice; Informații privind rezultatele clinice (adică steatoză hepatică și creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice) la pacienții tratați cu Lojuxta în timpul fazei de dezvoltare; Recomandarea de a fi precauți dacă Lojuxta este utilizat împreună cu alte medicamente hepatotoxice și de a avea în vedere monitorizarea mai frecventă a testelor hepatice; Informarea pacienților cu privire la riscul consumului concomitent de alcool etilic; Recomandarea privind monitorizarea funcției hepatice (determinarea enzimelor hepatice și a bilirubinei totale) înainte și în timpul tratamentului cu Lojuxta și screening-ul regulat pentru detectarea prezenței steatohepatitei și a fibrozei hepatice, inclusiv a detaliilor specifice ale testelor de screening la început și anual după cum urmează:
 - Imagistica elasticității țesuturilor, de exemplu, Fibroscan, elastografie ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse, imagistică prin impulsul de difuziune a forței acustice) sau elastografia prin rezonanță magnetică (RM);
 - Evaluarea bioindicatorilor și/sau metode de scoring. Aceasta trebuie să includă cel puțin un marker din fiecare dintre următoarele categorii:
 - gamma-GT, albumină serică (afectare hepatică);
 - proteina C reactivă cu sensibilitate ridicată (hs-CRP), viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), CK-18 Fragment, NashTest (inflamarea ficatului);
 - testul amplificat pentru fibroză hepatică (Enhanced Liver Fibrosis) (ELF), Fibrometer, raportul AST/ALT, scorul Fib-4, Fibrotest (fibroză hepatică).

Utilizarea la femei cu potențial fertil

- Faptul că lomitapida a fost teratogenă în studiile non-clinice și este contraindicată la femeile care sunt sau pot rămâne gravide. Cu femeile care rămân gravide trebuie să se discute și trebuie îndrumate către un expert în teratologie;
- Înainte de inițierea tratamentului la femeile cu potențial fertil:
 - trebuie confirmată absența sarcinii;
 - trebuie să li se furnizeze îndrumări adecvate privind metodele eficiente de contracepție și trebuie inițiată utilizarea unei metode contraceptive eficiente;
- Atenționare cu privire la posibila pierdere a eficacității contraceptivelor orale din cauza diareei sau a vărsăturilor și cu privire la necesitatea unor măsuri contraceptive suplimentare până la 7 zile după ce simptomele s-au remis;
- Femeile trebuie să spună imediat medicului curant dacă bănuiesc că ar putea să fie gravide.

Interacțiuni medicamentoase

- Informații privind interacțiunile cu inhibitorii și inductorii CYP3A4, cu anticoagulantele cumarinice, cu statinele, cu substraturile P-gp, cu contraceptivele orale, cu chelatorii de acizi biliari și cu sucul de grepfrut; Importanța administrării de suplimente cu acizi grași și vitamine solubile; Complanța cu regimul de administrare a suplimentelor trebuie verificată la vizitele programate regulate, iar importanța acestei complianțe trebuie evidențiată.

Materiale educaționale pentru pacienți

Informația privind faptul că materialele educaționale pentru pacienți incluse în pachetul pentru medicii care prescriu medicamente pot fi folosite pentru consilierea pacientului.

Un exemplar al broșurii pacientului și al cardului de alertă pentru pacient sunt furnizate tuturor pacienților la momentul inițierii tratamentului cu Lojuxta.

Pacienții sunt informați cu privire la necesitatea de a purta tot timpul la ei cardul de alertă pentru pacient și de a-l prezenta tuturor medicilor care îi tratează.

Registrul internațional observațional pentru evaluarea lomitapidei

Informații privind existența și importanța registrului, care are ca scop colectarea sistematică a informațiilor referitoare la rezultatele privind siguranța și eficacitatea ale pacienților tratați cu lomitapidă.

Medicii care prescriu medicamente sunt încurajați să înscrie pacienții tratați cu Lojuxta într-un registru internațional.

Broșura pacientului

- Broșura pacientului conține următoarele mesaje cheie: A nu se lua Lojuxta dacă pacientul are afecțiuni hepatice sau rezultate anormale și inexplicabile ale testelor funcției hepatice; Informații privind faptul că Lojuxta poate produce afecțiuni hepatice; Necesitatea de a-și informa medicul în cazul în care, în trecut, au avut afecțiuni hepatice; Necesitatea de a-și informa medicul cu privire la toate medicamentele pe care le iau, întrucât trebuie luate măsuri speciale de precauție dacă sunt luate în același timp alte medicamente care pot produce afecțiuni hepatice; Simptomele bolii hepatice pentru care pacientul trebuie să consulte un medic;
- O explicație a tipurilor de teste necesare (imagistice și de sânge) pentru a verifica funcția hepatică și importanța efectuării regulate a acestor teste; Informații privind faptul că Lojuxta a fost teratogen în studiile non-clinice și că nu trebuie luat în timpul sarcinii sau de către paciente care încearcă să rămână gravide; Femeile cu potențial fertil trebuie să folosească metode contraceptive adecvate și trebuie să spună imediat medicilor curanți dacă bănuiesc că este posibil să fie gravide; Lojuxta poate produce diaree și vărsături, iar în cazul în care se întâmplă aceasta pacientele care folosesc contraceptive orale trebuie să folosească metode contraceptive suplimentare timp de 7 zile după ce simptomele s-au remis; Informații privind interacțiunile cu inhibitorii și inductorii

CYP3A4, cu anticoagulantele cumarinice, cu statinele, cu substraturile P-gp, cu contraceptivele orale, cu chelatorii de acizi biliari; Necesitatea de a evita alcoolul etilic; Necesitatea de a evita sucul de grepfrut; Importanța administrării de suplimente cu acizi grași și vitamine liposolubile (vitamina E); Informații privind importanța respectării unui regim alimentar hipolipidic (un regim alimentar care să furnizeze mai puțin de 20% energie din lipide); Informații privind luarea Lojuxta la culcare, cu apă, la cel puțin 2 ore după masa de seară și fără alimente; Informații privind existența și importanța Registrului internațional observațional pentru evaluarea lomitapidei, care are ca scop colectarea sistematică a informațiilor referitoare la rezultatele privind siguranța și eficacitatea ale pacienților tratați cu lomitapidă.

Card de alertă pentru pacient

Scopul cardului de alertă pentru pacient este să informeze personalul medical asupra potențialelor interacțiuni dintre medicamente înainte de prescrierea oricărui medicament suplimentar. Pacienții vor fi instruiți să poarte asupra lor acest card și să îl prezinte tuturor medicilor care îi tratează.

Acest card va prezenta informații cu privire la interacțiunile cu:

- inhibitorii CYP 3A4
- inductorii CYP 3A4
- anticoagulantele cumarinice
- statinele
- substraturile P-gp
- contraceptivele orale care conțin estrogeni

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarea măsură:

Descriere	Data de finalizare
Pe baza protocolului aprobat de CHMP, solicitantul efectuează un studiu clinic cu obiective surogat adecvate pentru rezultatele vasculare prin utilizarea tehnicilor imagistice pentru monitorizarea funcției vasculare, a stabilizării și/sau regresiei bolii.	Raportul final al studiului se transmite până la 31 decembrie 2021.

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
<p>Solicitantul realizează un studiu prospectiv, observațional, pe termen lung pentru a colecta sistematic informații privind siguranța și eficacitatea rezultatelor pacienților tratați cu lomitapidă.</p> <p>Obiectivele studiului sunt:</p> <ul style="list-style-type: none">• să evalueze apariția următoarelor la pacienții tratați cu lomitapidă:<ul style="list-style-type: none">○ evenimente hepatice○ evenimente gastro-intestinale○ tumori ale intestinului subțire, hepatice, colorectale și pancreatice○ evenimente asociate cu coagulopatia○ evenimente adverse cardiovasculare majore (EACM)○ deces, inclusiv cauza decesului• să evalueze apariția și rezultatele sarcinii la femeile cu potențial fertil tratate cu lomitapidă care hotărăsc să continue sarcina după ce au consultat un medic teratolog.• să evalueze eficacitatea pe termen lung a lomitapidei în controlul menținerii valorilor lipidelor serice în practica clinică.• să evalueze dacă medicii care prescriu lomitapidă respectă recomandările privind screening-ul și monitorizarea astfel cum sunt precizate în informațiile referitoare la produs și în materialele educaționale.	<p>La momentul reevaluării vor trebui prezentate rapoarte anuale</p>

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE ȘI FLACON (5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg și 60 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lojuxta 5 mg capsule
Lojuxta 10 mg capsule
Lojuxta 20 mg capsule
Lojuxta 30 mg capsule
Lojuxta 40 mg capsule
Lojuxta 60 mg capsule
lomitapidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține mesilat de lomitapidă, echivalent cu lomitapidă 5 mg.
Fiecare capsulă conține mesilat de lomitapidă, echivalent cu lomitapidă 10 mg.
Fiecare capsulă conține mesilat de lomitapidă, echivalent cu lomitapidă 20 mg.
Fiecare capsulă conține mesilat de lomitapidă, echivalent cu lomitapidă 30 mg.
Fiecare capsulă conține mesilat de lomitapidă, echivalent cu lomitapidă 40 mg.
Fiecare capsulă conține mesilat de lomitapidă, echivalent cu lomitapidă 60 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Lakeside House
1 Furzeground Way
Stockley Park East
Uxbridge UB11 1BD
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/851/001
EU/1/13/851/002
EU/1/13/851/003
EU/1/13/851/004
EU/1/13/851/005
EU/1/13/851/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

lojuxta 5 mg
lojuxta 10 mg
lojuxta 20 mg
lojuxta 30 mg
lojuxta 40 mg
lojuxta 60 mg

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Lojuxta 5 mg capsule
Lojuxta 10 mg capsule
Lojuxta 20 mg capsule
lomitapidă

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Lojuxta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Lojuxta
3. Cum să luați Lojuxta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Lojuxta
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Lojuxta și pentru ce se utilizează

Lojuxta conține substanța activă numită lomitapidă. Lomitapida este un „medicament care modifică profilul lipidic” care acționează prin blocarea acțiunii „proteinei de transfer microzomal al trigliceridelor”. Această proteină este localizată în celulele ficatului și ale intestinului, unde este implicată în gruparea substanțelor grase în particule mai mari care sunt apoi eliberate în fluxul sanguin. Prin blocarea acestei proteine, medicamentul scade nivelurile grăsimilor și ale colesterolului (lipidelor) din sânge.

Lojuxta se folosește în tratamentul pacienților adulți cu nivel al colesterolului foarte ridicat din cauza unei afecțiuni existente în familie (hipercolesterolemie familială homozigotă sau HoFH). Aceasta este transmisă de obicei atât de tată cât și de mamă, care au de asemenea niveluri mari ale colesterolului transmise de la părinții acestora. Nivelul colesterolului „rău” al pacientului este foarte mare de la o vârstă foarte fragedă. Colesterolul „rău” poate duce la infarcte miocardice, accidente vasculare cerebrale și alte evenimente la o vârstă precoce. Lojuxta se administrează împreună cu un regim alimentar sărac în grăsimi și cu alte tratamente care scad lipidele utilizate pentru scăderea colesterolului.

Lojuxta poate scădea nivelurile sanguine ale:

- colesterolului lipoproteic de mică densitate (LDL) (colesterolul „rău”)
- colesterolului total
- apolipoproteinei-B, o proteină care transportă „colesterolul rău” în sânge
- trigliceridelor (grăsimi transportate în sânge)

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Lojuxta

Nu luați Lojuxta:

- dacă sunteți alergic la lomitapidă sau la oricare dintre celelalte componente ale capsulelor de Lojuxta (enumerare la pct. 6).
- dacă aveți probleme cu ficatul sau rezultate anormale și inexplicabile ale testelor funcției hepatice
- dacă aveți probleme ale intestinului sau dacă alimentele din intestinul dumneavoastră nu pot fi absorbite
- dacă luați mai mult de 40 mg de simvastatină zilnic (un alt medicament utilizat pentru scăderea colesterolului)
- dacă luați oricare dintre aceste medicamente care afectează modul în care lomitapida este descompusă în organism:
 - itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol (pentru infecții fungice)
 - telitromicină, claritromicină, eritromicină (pentru infecții bacteriene)
 - indinavir, nelfinavir, saquinavir (pentru infecția cu HIV)
 - diltiazem, verapamil (pentru tensiune arterială mare sau pentru angină pectorală) și dronedaronă (pentru a regla ritmul inimii)
- dacă sunteți gravidă, încercați să rămâneți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă (vezi pct.: „Sarcina și alăptarea”).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Lojuxta, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- ați avut afecțiuni ale ficatului, inclusiv probleme cu ficatul când ați luat alte medicamente. Aceste capsule pot produce reacții adverse care pot fi, de asemenea, simptome alte afecțiunilor hepatice. Aceste reacții adverse sunt enumerate la pct. 4 și trebuie să **spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți unul dintre aceste semne și simptome, deoarece acestea pot fi produse de afectarea ficatului. Medicul dumneavoastră vă va face o analiză de sânge pentru a controla ficatul înainte de a începe să luați aceste capsule, dacă vă este mărită doza și în mod regulat în timpul tratamentului. Aceste analize de sânge îl ajută pe medicul dumneavoastră să vă adapteze doza. Dacă analizele indică anumite afecțiuni ale ficatului, medicul dumneavoastră poate decide să vă reducă doza sau să oprească tratamentul.

În unele cazuri, este posibil să prezentați pierderi de lichide/deshidratare, de exemplu în caz de vărsături, greață și diaree. Este important să evitați deshidratarea consumând suficiente lichide (vezi pct. 4, Reacții adverse posibile).

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani. Prin urmare, este contraindicată utilizarea acestui medicament la copii și adolescenți.

Lojuxta împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Alte medicamente pot afecta modul în care acționează Lojuxta. Nu luați niciunul din următoarele medicamente împreună cu Lojuxta:

- unele medicamente pentru infecții bacteriene, fungice sau cu HIV (vezi pct.: „Nu luați Lojuxta”)
- unele medicamente pentru tensiune arterială mare, angină pectorală sau pentru reglarea ritmului inimii (vezi pct.: „Nu luați Lojuxta”)

De asemenea, trebuie să spuneți doctorului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați unul dintre următoarele medicamente, deoarece acestea pot impune modificarea dozei dumneavoastră de Lojuxta:

- medicamente care scad colesterolul (de exemplu, atorvastatină)
- contraceptive orale combinate (de exemplu, etinilestradiol, norgestimat)
- glucocorticoizi (de exemplu, beclometazonă, prednisolon), medicamente steroidiene utilizate pentru tratamentul inflamației în afecțiuni cum sunt astm sever, artrită
- medicamente pentru tratamentul cancerului (de exemplu, bicalutamidă, lapatinib, metotrexat, nilotinib, pazopanib, tamoxifen) sau pentru greață/vărsături împreună cu tratament pentru cancer (de exemplu, fosaprepitant)
- medicamente care reduc activitatea sistemului imunitar (de exemplu, ciclosporină, tacrolimus)
- medicamente pentru tratamentul infecțiilor bacteriene sau fungice (de exemplu, nafcilină, azitromicină, roxitromicină, clotrimazol)
- medicamente pentru tratamentul și prevenirea formării cheagurilor de sânge (de exemplu, cilostazol, ticagrelor)
- medicamente pentru tratamentul anginei pectorale – durere în piept produsă de inimă (de exemplu, ranolazină)
- medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale (de exemplu, amlodipină, lacidipină)
- medicamente pentru reglarea ritmului inimii (de exemplu, amiodaronă)
- medicamente pentru tratamentul epilepsiei (de exemplu, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină)
- medicamente pentru tratamentul diabetului (de exemplu, pioglitazonă, linagliptină)
- medicamente pentru tratamentul tuberculozei (de exemplu, izoniazidă, rifampicină)
- antibiotice tetraciclice pentru tratamentul infecțiilor, cum sunt infecții ale tractului urinar
- medicamente pentru tratamentul tulburărilor de anxietate și al depresiei (de exemplu, alprazolam, fluoxetină, fluvoxamină)
- antiacizi (de exemplu, ranitidină, cimetidină)
- aminoglutetimidă – un medicament utilizat pentru tratarea sindromului Cushing
- medicamente pentru tratamentul acneei severe (de exemplu, izotretinoină)
- paracetamol – pentru tratamentul durerii
- medicamente pentru tratamentul fibrozei cistice (de exemplu, ivacaftor)
- medicamente pentru tratamentul incontinenței urinare (de exemplu, propiverină)
- medicamente pentru tratamentul nivelurilor scăzute de sodiu în sânge (de exemplu, tolvaptan)
- medicamente pentru tratamentul somnolenței excesive în timpul zilei (de exemplu, modafinil)
- unele medicamente pe bază de plante:
 - sunătoare (*Hypericum perforatum*) (pentru depresie)
 - Ginkgo (pentru îmbunătățirea memoriei)
 - *Hydrastis canadensis* (pentru inflamații și infecții)

Lojuxta poate afecta modul în care acționează aceste medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- contraceptive orale (vezi pct. 2: „Sarcina și alăptarea”)
- alte medicamente utilizate pentru reducerea colesterolului, cum sunt:
 - statine, cum ar fi simvastatina. Riscul de afectare a ficatului crește când acest medicament este utilizat în același timp cu statine. De asemenea, pot apărea dureri musculare (mialgie) sau slăbiciune (miopatie). **Adresați-vă imediat medicul dacă prezentați orice dureri, sensibilitate sau slăbiciune musculară inexplicabilă.** Când utilizați Lojuxta nu trebuie să luați mai mult de 40 mg de simvastatină (vezi pct. „Nu luați Lojuxta”)
- anticoagulante cumarinice pentru subțierea sângelui (de exemplu, warfarină)
- medicamente pentru tratamentul cancerului (de exemplu, everolimus, imatinib, lapatinib, nilotinib, topotecan)
- medicamente care reduc activitatea sistemului imunitar (de exemplu, sirolimus)
- medicamente pentru tratamentul HIV (de exemplu, maraviroc)
- medicamente pentru tratamentul și prevenirea formării cheagurilor de sânge (de exemplu, dabigatran etexilat)
- medicamente pentru tratamentul anginei pectorale – durere în piept produsă de inimă (de exemplu, ranolazină)
- medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale (de exemplu, talinolol, aliskiren, ambrisentan)

- medicamente pentru reglarea ritmului cardiac (de exemplu, digoxină)
- medicamente pentru tratamentul diabetului (de exemplu, saxagliptină, sitagliptină)
- medicamente pentru tratamentul gutei (de exemplu, colchicină)
- medicamente pentru tratamentul nivelului redus de sodiu în sânge (de exemplu, tolvaptan)
- medicamente antihistaminice pentru tratamentul febrei fânului (de exemplu, fexofenadină)

Lojuxta împreună cu alimente, băuturi și alcool

- Nu beți suc de grepfrut.
- Este contraindicat consumul de alcool în timpul tratamentului cu Lojuxta.
- Poate fi necesară adaptarea dozei dumneavoastră de Lojuxta în cazul în care consumați ulei de mentă sau portocale amare.
- Pentru a reduce riscul de probleme de stomac, trebuie să țineți un regim alimentar hipolipidic cât timp luați acest medicament. Consultați un nutriționist pentru a afla ce puteți mânca pe durata tratamentului cu Lojuxta.

Sarcina și alăptarea

Nu luați acest medicament dacă sunteți gravidă, încercați să rămâneți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, deoarece există posibilitatea ca acesta să dăuneze fătului. Dacă rămâneți gravidă în timp ce luați acest medicament, anunțați-l imediat pe medicul dumneavoastră și opriți administrarea capsulelor.

Sarcina

- Înainte de a începe tratamentul trebuie să vă asigurați că nu sunteți gravidă și că utilizați măsuri contraceptive eficiente, astfel cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Dacă utilizați contraceptive orale și prezentați un episod de diaree sau vărsături care durează mai mult de 2 zile, trebuie să utilizați altă metodă contraceptivă (de exemplu, prezervative, diafragmă) timp de 7 zile după ce simptomele s-au remis.
- În cazul în care, după ce ați început tratamentul cu Lojuxta, hotărâți că doriți să rămâneți gravidă, informați-vă medicul, deoarece tratamentul dumneavoastră va trebui modificat.

Alăptarea

- Nu este cunoscut dacă Lojuxta se excretă în laptele uman. Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau dacă intenționați să alăptați. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să opriți administrarea Lojuxta sau să opriți alăptarea.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Tratamentul vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă vă simțiți amețit în timpul tratamentului nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje până când nu vă simțiți mai bine.

Lojuxta conține lactoză.

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, luați legătura cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Lojuxta

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Aceste capsule trebuie să vă fie administrate de un medic care are experiență în tratamentul tulburărilor lipidice și care vă va monitoriza în mod regulat.

Doza inițială recomandată este de o capsulă de 5 mg în fiecare zi. Medicul dumneavoastră vă poate mări puțin doza în timp, până la maxim 60 mg în fiecare zi. Medicul vă va spune:

- ce doză să luați și cât timp.
- când să măriți sau să reduceți doza.

Nu vă modificați singur doza.

- Luați medicamentul o dată pe zi, la culcare, cu apă, la cel puțin 2 ore după masa de seară (vezi pct. 2: „Lojuxta împreună cu alimente, băuturi și alcool”).
- Nu luați acest medicament cu alimente, deoarece administrarea sa împreună cu alimente poate cauza probleme de stomac.
- Dacă luați un alt medicament care scade colesterolul prin legarea de acizii biliari, cum este colesvelamul sau colestiramina, luați medicamentul care se leagă de acizii biliari cu cel puțin **4 ore înainte sau la 4 ore după** ce luați Lojuxta.

Din cauza interacțiunilor posibile cu alte medicamente, medicul dumneavoastră ar putea schimba ora din zi când vă luați medicamentele. Este de asemenea posibil ca medicul dumneavoastră să reducă doza de Lojuxta pe care o luați. Anunțați medicul dumneavoastră despre orice schimbare în legătură cu medicamentele pe care le luați.

De asemenea, trebuie să luați zilnic suplimente cu vitamina E și acizi grași esențiali (omega-3 și omega-6) cât timp luați acest medicament. Doza obișnuită pe care va trebui să o luați este prezentată mai jos. Întrebați medicul sau nutriționistul cum să obțineți aceste suplimente. Vezi pct. 2: Lojuxta împreună cu alimente, băuturi și alcool.

Cantități zilnice	
Vitamina E	400 UI*
Omega-3	Aproximativ
EPA	110 mg
DHA	80 mg
ALA	210 mg
Omega-6	
Acid linoleic	200 mg

* UI – unități internaționale, mg - miligrame

Dacă luați mai mult Lojuxta decât trebuie

Adresați-vă imediat medicului sau farmacistului.

Dacă uitați să luați Lojuxta

Luați doar doza dumneavoastră normală la ora obișnuită în ziua următoare. Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Dacă încetați să luați Lojuxta

Dacă încetați să luați acest medicament, este posibil să vă crească din nou colesterolul. Trebuie să contactați medicul înainte de a înceta să luați acest medicament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave:

- au fost raportate frecvent rezultate anormale ale analizelor de sânge pentru funcția ficatului (pot afecta până la 1 din 10 persoane). Semnele și simptomele afecțiunilor ficatului sunt:
 - greață
 - vărsături
 - dureri de stomac
 - dureri musculare

- febră
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor
- stare de oboseală mai accentuată decât în mod obișnuit
- senzație de gripă

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste simptome, deoarece medicul poate decide să oprească tratamentul.

Au mai apărut și următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- diaree
- greață și vărsături
- dureri de stomac, disconfort la nivelul stomacului sau balonare
- scăderea poftei de mâncare
- indigestie
- flatulență (gaze)
- constipație
- scădere în greutate

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- inflamare a stomacului și a intestinului, care produce diaree și vărsături
- regurgitație (întoarcerea alimentelor în gură)
- râgâieli
- senzație de defecare incompletă, nevoia urgentă de a defeca
- sângerare rectală (la eliminarea scaunului) sau sânge în scaun
- amețeli, dureri de cap, migrenă
- oboseală, lipsă de energie sau slăbiciune generală
- ficat mărit, afectat sau gras
- modificare de culoare purpurie a pielii, umflături tari pe piele, erupție trecătoare pe piele, umflături galbene pe piele
- modificări ale analizelor de coagulare
- modificări ale numărului de celule albe
- scăderea nivelurilor de potasiu, caroten, vitamina E, vitamina K din sânge
- spasme musculare

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- gripă sau răceală, febră, inflamarea sinusurilor, tuse
- număr redus de globule roșii (anemie)
- deshidratare, gură uscată
- creștere a poftei de mâncare
- arsuri sau înțepături ale pielii
- inflamarea ochilor
- ulcerație sau punct dureros în gât
- vărsături cu sânge
- piele uscată
- bășici
- transpirație excesivă
- durere în articulații sau umflarea articulațiilor, dureri în mâini sau picioare
- dureri musculare
- sânge sau proteine în urină
- durere în piept
- modificări ale mersului
- rezultate anormale ale testelor funcției plămânilor

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- căderea părului (alopecie)
- dureri musculare (mialgie)
- pierderi de lichide, care pot cauza dureri de cap, gură uscată, amețeală, oboseală sau pierderea cunoștinței (deshidratare)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct, prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Lojuxta

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă sau pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Lojuxta

- Substanța activă este lomitapida.
Lojuxta 5 mg: fiecare capsulă conține mesilat de lomitapidă, echivalent cu lomitapidă 5 mg.
Lojuxta 10 mg: fiecare capsulă conține mesilat de lomitapidă, echivalent cu lomitapidă 10 mg.
Lojuxta 20 mg: fiecare capsulă conține mesilat de lomitapidă, echivalent cu lomitapidă 20 mg.
- Celelalte ingrediente sunt: amidon pregelatinizat, amidonglicolat de sodiu, celuloză microcristalină, lactoză monohidrat, dioxid de siliciu coloidal anhidru și stearat de magneziu (pentru informații privind lactoză monohidrat, vezi pct. 2: Lojuxta conține lactoză).

Învelișul capsulei:

- Învelișul capsulei pentru capsulele de 5 mg și de 10 mg conține gelatină, dioxid de titan (E171) și oxid roșu de fer (E172).
- Învelișul capsulei pentru capsula de 20 mg conține gelatină și dioxid de titan (E171).
- Toate capsulele au cerneală pentru inscripționare comestibilă.

Cum arată Lojuxta și conținutul ambalajului

- Lojuxta 5 mg este o capsulă cu capac portocaliu/corp portocaliu având imprimate „5 mg” pe corp și „A733” pe capac cu cerneală neagră.
- Lojuxta 10 mg este o capsulă cu capac portocaliu/corp alb având imprimate „10 mg” pe corp și „A733” pe capac cu cerneală neagră.
- Lojuxta 20 mg este o capsulă cu capac alb/corp alb având imprimate „20 mg” pe corp și „A733” pe capac cu cerneală neagră.

Dimensiunile ambalajului:

- 28 de capsule de Lojuxta 5 mg
- 28 de capsule de Lojuxta 10 mg
- 28 de capsule de Lojuxta 20 mg

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Lakeside House
1 Furzeground Way
Stockley Park East
Uxbridge UB11 1BD
Marea Britanie

Fabricantul

Catalent UK Packaging Limited
Lancaster Way, Wingates Industrial Estate, Westhoughton, Bolton, Lancashire, BL5 3XX
Marea Britanie

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Tél/Tel: +80023437466

България

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Тел.: +80023437466

Česká republika

AOP Orphan Pharmaceuticals AG
Tel: +80023437466

Danmark

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Tlf: +80023437466

Deutschland

Aegerion Pharmaceuticals GmbH
Tel: +80023437466

Eesti

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Tel: +80023437466

Ελλάδα

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: + 302111983992

España Aegerion Pharmaceuticals Ltd

Tel: +80023437466

France

Aegerion Pharmaceuticals SAS
Tél: +80023437466

Hrvatska

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 38517776525

Ireland**Lietuva**

AOP Orphan Pharmaceuticals AG
Tel: +80023437466

Luxembourg/Luxemburg

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Tél/Tel: +80023437466

Magyarország

AOP Orphan Pharmaceuticals AG
Tel.: +80023437466

Malta

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Tel: +80023437466

Nederland

Aegerion Pharmaceuticals GmbH
Tel: +80023437466

Norge

Aegerion Pharmaceuticals A/S
Tlf: + 4721034389

Österreich

AOP Orphan Pharmaceuticals AG
Tel: +80023437466

Polska

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Tel.: +80023437466

Portugal Aegerion Pharmaceuticals Ltd

Tel: +80023437466

România

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 40316300768

Slovenija

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Tel: +80023437466

Ísland

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Sími: +80023437466

Italia

Aegerion Pharmaceuticals Srl
Tel: +80023437466

Κύπρος

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +80023437466

Latvija

AOP Orphan Pharmaceuticals AG
Tel: +80023437466

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Tel: +80023437466

Slovenská republika

AOP Orphan Pharmaceuticals AG
Tel: +80023437466

Suomi/Finland

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Puh/Tel: +80023437466

Sverige

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Tel: +80023437466

United Kingdom

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Tel: +80023437466

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}> <{luna AAAA}>.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte website-uri despre boli rare și tratamente.

Prospect: Informații pentru utilizator

Lojuxta 30 mg capsule
Lojuxta 40 mg capsule
Lojuxta 60 mg capsule
lomitapidă

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Lojuxta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Lojuxta
3. Cum să luați Lojuxta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Lojuxta
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Lojuxta și pentru ce se utilizează

Lojuxta conține substanța activă numită lomitapidă. Lomitapida este un „medicament care modifică profilul lipidic” care acționează prin blocarea acțiunii „proteinei de transfer microzomal al trigliceridelor”. Această proteină este localizată în celulele ficatului și ale intestinului, unde este implicată în gruparea substanțelor grase în particule mai mari care sunt apoi eliberate în fluxul sanguin. Prin blocarea acestei proteine, medicamentul scade nivelurile grăsimilor și ale colesterolului (lipidelor) din sânge.

Lojuxta se folosește în tratamentul pacienților adulți cu nivel al colesterolului foarte ridicat din cauza unei afecțiuni existente în familie (hipercolesterolemie familială homozigotă sau HoFH). Aceasta este transmisă de obicei atât de tată cât și de mamă, care au de asemenea niveluri mari ale colesterolului transmise de la părinții acestora. Nivelul colesterolului „rău” al pacientului este foarte mare de la o vârstă foarte fragedă. Colesterolul „rău” poate duce la infarcte miocardice, accidente vasculare cerebrale și alte evenimente la o vârstă precoce. Lojuxta se administrează împreună cu un regim alimentar sărac în grăsimi și cu alte tratamente care scad lipidele utilizate pentru scăderea colesterolului.

Lojuxta poate scădea nivelurile sanguine ale:

- colesterolului lipoproteic de mică densitate (LDL) (colesterolul „rău”)
- colesterolului total
- apolipoproteinei-B, o proteină care transportă „colesterolul rău” în sânge
- trigliceridelor (grăsimi transportate în sânge)

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Lojuxta

Nu luați Lojuxta:

- dacă sunteți alergic la lomitapidă sau la oricare dintre celelalte componente ale capsulelor de Lojuxta (enumerare la pct. 6).
- dacă aveți probleme cu ficatul sau rezultate anormale și inexplicabile ale testelor funcției hepatice
- dacă aveți probleme ale intestinului sau dacă alimentele din intestinul dumneavoastră nu pot fi absorbite
- dacă luați mai mult de 40 mg de simvastatină zilnic (un alt medicament utilizat pentru scăderea colesterolului)
- dacă luați oricare dintre aceste medicamente care afectează modul în care lomitapida este descompusă în organism:
 - itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol (pentru infecții fungice)
 - telitromicină, claritromicină, eritromicină (pentru infecții bacteriene)
 - indinavir, nelfinavir, saquinavir (pentru infecția cu HIV)
 - diltiazem, verapamil (pentru tensiune arterială mare sau pentru angină pectorală) și dronedaronă (pentru a regla ritmul inimii)
- dacă sunteți gravidă, încercați să rămâneți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă (vezi pct.: „Sarcina și alăptarea”).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Lojuxta, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- ați avut afecțiuni ale ficatului, inclusiv probleme cu ficatul când ați luat alte medicamente. Aceste capsule pot produce reacții adverse care pot fi, de asemenea, simptome ale afecțiunilor hepatice. Aceste reacții adverse sunt enumerate la pct. 4 și trebuie să **spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți unul dintre aceste semne și simptome, deoarece acestea pot fi produse de afectarea ficatului. Medicul dumneavoastră vă va face o analiză de sânge pentru a controla ficatul înainte de a începe să luați aceste capsule, dacă vă este mărită doza și în mod regulat în timpul tratamentului. Aceste analize de sânge îl ajută pe medicul dumneavoastră să vă adapteze doza. Dacă analizele indică anumite afecțiuni ale ficatului, medicul dumneavoastră poate decide să vă reducă doza sau să oprească tratamentul.

În unele cazuri, este posibil să prezentați pierderi de lichide/deshidratare, de exemplu în caz de vărsături, greață și diaree. Este important să evitați deshidratarea consumând suficiente lichide (vezi pct. 4, Reacții adverse posibile).

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani. Prin urmare, este contraindicată utilizarea acestui medicament la copii și adolescenți.

Lojuxta împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Alte medicamente pot afecta modul în care acționează Lojuxta. Nu luați niciunul din următoarele medicamente împreună cu Lojuxta:

- unele medicamente pentru infecții bacteriene, fungice sau cu HIV (vezi pct.: „Nu luați Lojuxta”)
- unele medicamente pentru tensiune arterială mare, angină pectorală sau pentru reglarea ritmului inimii (vezi pct.: „Nu luați Lojuxta”)

De asemenea, trebuie să spuneți doctorului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați unul dintre următoarele medicamente, deoarece acestea pot impune modificarea dozei dumneavoastră de Lojuxta:

- medicamente care scad colesterolul (de exemplu, atorvastatină)
- contraceptive orale combinate (de exemplu, etinilestradiol, norgestimat)
- glucocorticoizi (de exemplu, beclometazonă, prednisolon), medicamente steroidiene utilizate pentru tratamentul inflamației în afecțiuni cum sunt astm sever, artrită
- medicamente pentru tratamentul cancerului (de exemplu, bicalutamidă, lapatinib, metotrexat, nilotinib, pazopanib, tamoxifen) sau pentru greață/vărsături împreună cu tratament pentru cancer (de exemplu, fosaprepitant)
- medicamente care reduc activitatea sistemului imunitar (de exemplu, ciclosporină, tacrolimus)
- medicamente pentru tratamentul infecțiilor bacteriene sau fungice (de exemplu, nafcilină, azitromicină, roxitromicină, clotrimazol)
- medicamente pentru tratamentul și prevenirea formării cheagurilor de sânge (de exemplu, cilostazol, ticagrelor)
- medicamente pentru tratamentul anginei pectorale – durere în piept produsă de inimă (de exemplu, ranolazină)
- medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale (de exemplu, amlodipină, lacidipină)
- medicamente pentru reglarea ritmului inimii (de exemplu, amiodaronă)
- medicamente pentru tratamentul epilepsiei (de exemplu, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină)
- medicamente pentru tratamentul diabetului (de exemplu, pioglitazonă, linagliptină)
- medicamente pentru tratamentul tuberculozei (de exemplu, izoniazidă, rifampicină)
- antibiotice tetraciclice pentru tratamentul infecțiilor, cum sunt infecții ale tractului urinar
- medicamente pentru tratamentul tulburărilor de anxietate și al depresiei (de exemplu, alprazolam, fluoxetină, fluvoxamină)
- antiacizi (de exemplu, ranitidină, cimetidină)
- aminoglutetimidă – un medicament utilizat pentru tratarea sindromului Cushing
- medicamente pentru tratamentul acneei severe (de exemplu, izotretinoină)
- paracetamol – pentru tratamentul durerii
- medicamente pentru tratamentul fibrozei cistice (de exemplu, ivacaftor)
- medicamente pentru tratamentul incontinenței urinare (de exemplu, propiverină)
- medicamente pentru tratamentul nivelurilor scăzute de sodiu în sânge (de exemplu, tolvaptan)
- medicamente pentru tratamentul somnolenței excesive în timpul zilei (de exemplu, modafinil)
- unele medicamente pe bază de plante:
 - sunătoare (*Hypericum perforatum*) (pentru depresie)
 - Ginkgo (pentru îmbunătățirea memoriei)
 - *Hydrastis canadensis* (pentru inflamații și infecții)

Lojuxta poate afecta modul în care acționează aceste medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- contraceptive orale (vezi pct. 2: „Sarcina și alăptarea”)
- alte medicamente utilizate pentru reducerea colesterolului, cum sunt:
 - statine, cum ar fi simvastatina. Riscul de afectare a ficatului crește când acest medicament este utilizat în același timp cu statine. De asemenea, pot apărea dureri musculare (mialgie) sau slăbiciune (miopatie). **Adresați-vă imediat medicul dacă prezentați orice dureri, sensibilitate sau slăbiciune musculară inexplicabilă.** Când utilizați Lojuxta nu trebuie să luați mai mult de 40 mg de simvastatină (vezi pct. „Nu luați Lojuxta”)
- anticoagulante cumarinice pentru subțierea sângelui (de exemplu, warfarină)
- medicamente pentru tratamentul cancerului (de exemplu, everolimus, imatinib, lapatinib, nilotinib, topotecan)
- medicamente care reduc activitatea sistemului imunitar (de exemplu, sirolimus)
- medicamente pentru tratamentul HIV (de exemplu, maraviroc)
- medicamente pentru tratamentul și prevenirea formării cheagurilor de sânge (de exemplu, dabigatran etexilat)
- medicamente pentru tratamentul anginei pectorale – durere în piept produsă de inimă (de exemplu, ranolazină)
- medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale (de exemplu, talinolol, aliskiren, ambrisentan)

- medicamente pentru reglarea ritmului cardiac (de exemplu, digoxină)
- medicamente pentru tratamentul diabetului (de exemplu, saxagliptină, sitagliptină)
- medicamente pentru tratamentul gutei (de exemplu, colchicină)
- medicamente pentru tratamentul nivelului redus de sodiu în sânge (de exemplu, tolvaptan)
- medicamente antihistaminice pentru tratamentul febrei fânului (de exemplu, fexofenadină)

Lojuxta împreună cu alimente, băuturi și alcool

- Nu beți suc de grepfrut.
- Este contraindicat consumul de alcool în timpul tratamentului cu Lojuxta.
- Poate fi necesară adaptarea dozei dumneavoastră de Lojuxta în cazul în care consumați ulei de mentă sau portocale amare.
- Pentru a reduce riscul de probleme de stomac, trebuie să țineți un regim alimentar hipolipidic cât timp luați acest medicament. Consultați un nutriționist pentru a afla ce puteți mânca pe durata tratamentului cu Lojuxta.

Sarcina și alăptarea

Nu luați acest medicament dacă sunteți gravidă, încercați să rămâneți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, deoarece există posibilitatea ca acesta să dăuneze fătului. Dacă rămâneți gravidă în timp ce luați acest medicament, anunțați-l imediat pe medicul dumneavoastră și opriți administrarea capsulelor.

Sarcina

- Înainte de a începe tratamentul trebuie să vă asigurați că nu sunteți gravidă și că utilizați măsuri contraceptive eficiente, astfel cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Dacă utilizați contraceptive orale și prezentați un episod de diaree sau vărsături care durează mai mult de 2 zile, trebuie să utilizați altă metodă contraceptivă (de exemplu, prezervative, diafragmă) timp de 7 zile după ce simptomele s-au remis.
- În cazul în care, după ce ați început tratamentul cu Lojuxta, hotărâți că doriți să rămâneți gravidă, informați-vă medicul, deoarece tratamentul dumneavoastră va trebui modificat.

Alăptarea

- Nu este cunoscut dacă Lojuxta se excretă în laptele uman. Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau dacă intenționați să alăptați. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să opriți administrarea Lojuxta sau să opriți alăptarea.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Tratamentul vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă vă simțiți amețit în timpul tratamentului nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje până când nu vă simțiți mai bine.

Lojuxta conține lactoză.

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, luați legătura cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Lojuxta

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Aceste capsule trebuie să vă fie administrate de un medic care are experiență în tratamentul tulburărilor lipidice și care vă va monitoriza în mod regulat.

Doza inițială recomandată este de o capsulă de 5 mg în fiecare zi. Medicul dumneavoastră vă poate mări puțin doza în timp, până la maxim 60 mg în fiecare zi. Medicul vă va spune:

- ce doză să luați și cât timp.
- când să măriți sau să reduceți doza.

Nu vă modificați singur doza.

- Luați medicamentul o dată pe zi, la culcare, cu apă, la cel puțin 2 ore după masa de seară (vezi pct. 2: „Lojuxta împreună cu alimente, băuturi și alcool”).
- Nu luați acest medicament cu alimente, deoarece administrarea sa împreună cu alimente poate cauza probleme de stomac.
- Dacă luați un alt medicament care scade colesterolul prin legarea de acizii biliari, cum este colesvelamul sau colestiramina, luați medicamentul care se leagă de acizii biliari cu cel puțin **4 ore înainte sau la 4 ore după** ce luați Lojuxta.

Din cauza interacțiunilor posibile cu alte medicamente, medicul dumneavoastră ar putea schimba ora din zi când vă luați medicamentele. Este de asemenea posibil ca medicul dumneavoastră să reducă doza de Lojuxta pe care o luați. Anunțați medicul dumneavoastră despre orice schimbare în legătură cu medicamentele pe care le luați.

De asemenea, trebuie să luați zilnic suplimente cu vitamina E și acizi grași esențiali (omega-3 și omega-6) cât timp luați acest medicament. Doza obișnuită pe care va trebui să o luați este prezentată mai jos. Întrebați medicul sau nutriționistul cum să obțineți aceste suplimente. Vezi pct. 2: Lojuxta împreună cu alimente, băuturi și alcool.

Cantități zilnice	
Vitamina E	400 UI*
Omega-3	Aproximativ
EPA	110 mg
DHA	80 mg
ALA	210 mg
Omega-6	
Acid linoleic	200 mg

* UI – unități internaționale, mg - miligrame

Dacă luați mai mult Lojuxta decât trebuie

Adresați-vă imediat medicului sau farmacistului.

Dacă uitați să luați Lojuxta

Luați doar doza dumneavoastră normală la ora obișnuită în ziua următoare. Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Dacă încetați să luați Lojuxta

Dacă încetați să luați acest medicament, este posibil să vă crească din nou colesterolul. Trebuie să contactați medicul înainte de a înceta să luați acest medicament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave:

- au fost raportate frecvent rezultate anormale ale analizelor de sânge pentru funcția ficatului (pot afecta până la 1 din 10 persoane). Semnele și simptomele afecțiunilor ficatului sunt:
 - greață
 - vărsături
 - dureri de stomac
 - dureri musculare

- febră
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor
- stare de oboseală mai accentuată decât în mod obișnuit
- senzație de gripă

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste simptome, deoarece medicul poate decide să oprească tratamentul.

Au mai apărut și următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- diaree
- greață și vărsături
- dureri de stomac, disconfort la nivelul stomacului sau balonare
- scăderea poftei de mâncare
- indigestie
- flatulență (gaze)
- constipație
- scădere în greutate

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- inflamare a stomacului și a intestinului, care produce diaree și vărsături
- regurgitație (întoarcerea alimentelor în gură)
- râgâieli
- senzație de defecare incompletă, nevoia urgentă de a defeca
- sângerare rectală (la eliminarea scaunului) sau sânge în scaun
- amețeli, dureri de cap, migrenă
- oboseală, lipsă de energie sau slăbiciune generală
- ficat mărit, afectat sau gras
- modificare de culoare purpurie a pielii, umflături tari pe piele, erupție trecătoare pe piele, umflături galbene pe piele
- modificări ale analizelor de coagulare
- modificări ale numărului de celule albe
- scăderea nivelurilor de potasiu, caroten, vitamina E, vitamina K din sânge
- spasme musculare

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- gripă sau răceală, febră, inflamarea sinusurilor, tuse
- număr redus de globule roșii (anemie)
- deshidratare, gură uscată
- creștere a poftei de mâncare
- arsuri sau înțepături ale pielii
- inflamarea ochilor
- ulcerație sau punct dureros în gât
- vărsături cu sânge
- piele uscată
- bășici
- transpirație excesivă
- durere în articulații sau umflarea articulațiilor, dureri în mâini sau picioare
- dureri musculare
- sânge sau proteine în urină
- durere în piept
- modificări ale mersului
- rezultate anormale ale testelor funcției plămânilor

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- căderea părului (alopecie)
- dureri musculare (mialgie)
- pierderi de lichide, care pot cauza dureri de cap, gură uscată, amețeală, oboseală sau pierderea cunoștinței (deshidratare)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct, prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Lojuxta

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă sau pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Lojuxta

- Substanța activă este lomitapida.
Lojuxta 30 mg: fiecare capsulă conține mesilat de lomitapidă, echivalent cu lomitapidă 30 mg.
Lojuxta 40 mg: fiecare capsulă conține mesilat de lomitapidă, echivalent cu lomitapidă 40 mg.
Lojuxta 60 mg: fiecare capsulă conține mesilat de lomitapidă, echivalent cu lomitapidă 60 mg.
- Celelalte ingrediente sunt: amidon pregelatinizat, amidonglicolat de sodiu, celuloză microcristalină, lactoză monohidrat, dioxid de siliciu coloidal anhidru și stearat de magneziu (pentru informații privind lactoză monohidrat, vezi pct. 2: Lojuxta conține lactoză).

Învelișul capsulei:

- Învelișul capsulei pentru capsula de 30 mg conține gelatină, dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172) and oxid galben de fer (E172).
- Învelișul capsulei pentru capsula de 40 mg conține gelatină, dioxid de titan (E171) și oxid galben de fer (E172).
- Învelișul capsulei pentru capsula de 60 mg conține gelatină, dioxid de titan (E171) și oxid galben de fer (E172).
- Toate capsulele au cerneală pentru inscripționare comestibilă.

Cum arată Lojuxta și conținutul ambalajului

- Lojuxta 30 mg este o capsulă cu capac portocaliu/corp galben având imprimate „30 mg” pe corp și „A733” pe capac cu cerneală neagră.
- Lojuxta 40 mg este o capsulă cu capac galben/corp alb având imprimate „40 mg” pe corp și „A733” pe capac cu cerneală neagră.
- Lojuxta 60 mg este o capsulă cu capac galben/corp galben având imprimate „60 mg” pe corp și „A733” pe capac cu cerneală neagră.

Dimensiunile ambalajului:

- 28 de capsule de Lojuxta 30 mg
- 28 de capsule de Lojuxta 40 mg
- 28 de capsule de Lojuxta 60 mg

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Lakeside House
1 Furzeground Way
Stockley Park East
Uxbridge UB11 1BD
Marea Britanie

Fabricantul

Catalent UK Packaging Limited
Lancaster Way, Wingates Industrial Estate, Westhoughton, Bolton, Lancashire, BL5 3XX
Marea Britanie

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Tél/Tel: +80023437466

Lietuva

AOP Orphan Pharmaceuticals AG
Tel: +80023437466

България

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Тел.: +80023437466

Luxembourg/Luxemburg

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Tél/Tel: +80023437466

Česká republika

AOP Orphan Pharmaceuticals AG
Tel: +80023437466

Magyarország

AOP Orphan Pharmaceuticals AG
Tel.: +80023437466

Danmark

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Tlf: +80023437466

Malta

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Tel: +80023437466

Deutschland

Aegerion Pharmaceuticals GmbH
Tel: +80023437466

Nederland

Aegerion Pharmaceuticals GmbH
Tel: +80023437466

Eesti

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Tel: +80023437466

Norge

Aegerion Pharmaceuticals A/S
Tlf: + 4721034389

Ελλάδα

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: + 302111983992

Österreich

AOP Orphan Pharmaceuticals AG
Tel: +80023437466

España Aegerion Pharmaceuticals Ltd

Tel: +80023437466

Polska

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Tel.: +80023437466

France

Aegerion Pharmaceuticals SAS
Tél: +80023437466

Portugal Aegerion Pharmaceuticals Ltd

Tel: +80023437466

Hrvatska

Aegerion Pharmaceuticals Ltd

România

Aegerion Pharmaceuticals Ltd

Tel: + 38517776525

Ireland

Aegerion Pharmaceuticals Ltd

Tel: +80023437466

Ísland

Aegerion Pharmaceuticals Ltd

Sími: +80023437466

Italia

Aegerion Pharmaceuticals Srl

Tel: +80023437466

Κύπρος

Aegerion Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +80023437466

Latvija

AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Tel: +80023437466

Tel: + 40316300768

Slovenija

Aegerion Pharmaceuticals Ltd

Tel: +80023437466

Slovenská republika

AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Tel: +80023437466

Suomi/Finland

Aegerion Pharmaceuticals Ltd

Puh/Tel: +80023437466

Sverige

Aegerion Pharmaceuticals Ltd

Tel: +80023437466

United Kingdom

Aegerion Pharmaceuticals Ltd

Tel: +80023437466

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}> <{luna AAAA}>.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte website-uri despre boli rare și tratamente.

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru lomitapidă, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

În ceea ce privește diareea și deshidratarea, au existat în total șase cazuri (inclusiv două cazuri grave) de deshidratare și la toate aceste cazuri s-a raportat și diaree. Diareea este un efect cunoscut al lomitapidei și se cunoaște faptul că diareea poate duce la deshidratare gravă care, așa cum s-a descris în cele două cazuri grave, uneori poate duce la spitalizare. Deoarece pacienții pot utiliza lomitapidă pentru o perioadă lungă, efectele gastro-intestinale, incluzând diareea sau vărsăturile (ambele putând surveni foarte frecvent la utilizatorii de lomitapidă), pot de asemenea să persiste o perioadă lungă și, prin urmare, utilizatorii de lomitapidă prezintă un risc crescut de apariție a deshidratării. Cu toate că deshidratarea poate constitui un efect indirect al utilizării lomitapidei, fiind asociat altor efecte gastro-intestinale ale acesteia, propunerea DAPP de includere a acestor informații de siguranță în informațiile referitoare la medicament este acceptată, deoarece profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții trebuie să cunoască riscul de deshidratare asociat utilizării de lomitapidă.

În ceea ce privește semnalul mialgie/miopatie, DAPP a furnizat informații suplimentare privind evenimentele non-grave raportate asociate sistemului muscular, majoritatea fiind legate de mialgie (68 din 120 cazuri raportate). Din cauza existenței rapoartelor cu relație de cauzalitate probabilă, mai ales ținând cont de rezultatul pozitiv la retragere și de faptul că reacția a fost observată și în studii clinice pentru una dintre indicații (nivel crescut al LDL), se consideră a fi probabil ca lomitapida să poată cauza mialgie și la pacienții cu HoFH. Prin urmare, propunerea DAPP de includere a acestor informații de siguranță în informațiile referitoare la medicament este agreată.

Cu toate că numărul de cazuri de alopecie raportate este, în general, mai degrabă redus, trebuie luat în considerare faptul că această reacție adversă non-gravă ar putea fi subraportată în mod considerabil. Există trei cazuri concludente cu rezultat pozitiv la retragere și există un posibil mecanism prin intermediul căruia lomitapida ar putea cauza alopecie, respectiv malabsorbția vitaminelor liposolubile. Prin urmare, propunerea DAPP de includere a acestei RAM în informațiile referitoare la produs este aprobată. S-a convenit ca aceasta să fie considerată un risc identificat, deși nu important.

Prin urmare, ținând cont de datele prezentate în RPAS revizuit, PRAC consideră că modificările informațiilor referitoare la produs pentru medicamentele care conțin lomitapidă sunt justificate.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru lomitapidă, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin lomitapidă este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.