

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lojuxta 5 mg capsule rigide  
Lojuxta 10 mg capsule rigide  
Lojuxta 20 mg capsule rigide  
Lojuxta 30 mg capsule rigide  
Lojuxta 40 mg capsule rigide  
Lojuxta 60 mg capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Lojuxta 5 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene lomitapide mesilato equivalente a 5 mg di lomitapide.

#### *Eccipiente con effetti noti*

Ogni capsula rigida contiene 70,12 mg di lattosio (come monoidrato) (vedere paragrafo 4.4).

### Lojuxta 10 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene lomitapide mesilato equivalente a 10 mg di lomitapide.

#### *Eccipiente con effetti noti*

Ogni capsula rigida contiene 140,23 mg di lattosio (come monoidrato) (vedere paragrafo 4.4).

### Lojuxta 20 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene lomitapide mesilato equivalente a 20 mg di lomitapide.

#### *Eccipiente con effetti noti*

Ogni capsula rigida contiene 129,89 mg di lattosio (come monoidrato) (vedere paragrafo 4.4).

### Lojuxta 30 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene lomitapide mesilato equivalente a 30 mg di lomitapide.

#### *Eccipiente con effetti noti*

Ogni capsula rigida contiene 194,84 mg di lattosio (come monoidrato) (vedere paragrafo 4.4).

### Lojuxta 40 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene lomitapide mesilato equivalente a 40 mg di lomitapide.

#### *Eccipiente con effetti noti*

Ogni capsula rigida contiene 259,79 mg di lattosio (come monoidrato) (vedere paragrafo 4.4).

### Lojuxta 60 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene lomitapide mesilato equivalente a 60 mg di lomitapide.

*Eccipiente con effetti noti*

Ogni capsula rigida contiene 389,68 mg di lattosio (come monoidrato) (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula rigida.

#### Lojuxta 5 mg capsule rigide

La capsula è rigida con testa arancione/corpo arancione, lunga 19,4 mm, sul cui corpo è stampato "5 mg" e sulla cui testa è stampato "A733" in inchiostro nero.

#### Lojuxta 10 mg capsule rigide

La capsula è rigida con testa arancione/corpo bianco, lunga 19,4 mm sul cui corpo è stampato "10 mg" e sulla cui testa è stampato "A733" in inchiostro nero.

#### Lojuxta 20 mg capsule rigide

La capsula è rigida con testa bianca/corpo bianco lunga 19,4 mm sul cui corpo è stampato "20 mg" e sulla cui testa è stampato "A733" in inchiostro nero.

#### Lojuxta 30 mg capsule rigide

La capsula è rigida con testa arancione/corpo giallo lunga 19,4 mm sul cui corpo è stampato "30 mg" e sulla cui testa è stampato "A733" in inchiostro nero.

#### Lojuxta 40 mg capsule rigide

La capsula è rigida con testa gialla/corpo bianco lunga 19,4 mm sul cui corpo è stampato "40 mg" e sulla cui testa è stampato "A733" in inchiostro nero.

#### Lojuxta 60 mg capsule rigide

La capsula è rigida con testa gialla/corpo giallo lunga 19,4 mm sul cui corpo è stampato "60 mg" e sulla cui testa è stampato "A733" in inchiostro nero.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

Quando possibile, deve essere ottenuta una conferma genetica di HoFH. È necessario escludere altre forme di iperlipoproteinemia e cause secondarie di ipercolesterolemia (ad es. sindrome nefrosica, ipotiroidismo).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Lojuxta deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nel trattamento dei disturbi del metabolismo lipidico.

### Posologia

La dose iniziale raccomandata è di 5 mg una volta al giorno. Dopo 2 settimane, in base alla risposta del colesterolo LDL e se la sicurezza e la tollerabilità sono accettabili, è possibile aumentare la dose a 10 mg e quindi, a intervalli di almeno 4 settimane, a 20 mg, 40 mg e fino alla massima dose raccomandata di 60 mg (vedere paragrafo 4.4).

La dose deve essere aumentata gradualmente per ridurre al minimo l'incidenza e la gravità di reazioni avverse gastrointestinali e l'aumento delle aminotransferasi.

La comparsa e la gravità di reazioni avverse gastrointestinali associate all'uso di Lojuxta diminuiscono in presenza di una dieta a basso contenuto di grassi. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono seguire una dieta in cui meno del 20% dell'energia sia fornita dai grassi, dieta che deve essere proseguita durante tutto il trattamento. Devono essere fornite consulenze alimentari.

I pazienti devono evitare il consumo di succo di pompelmo e di alcol (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Per i pazienti che assumono una dose di mantenimento stabile di Lojuxta e sono in trattamento con atorvastatina:

- Separare le dosi dei medicinali di 12 ore.
- o
- Dimezzare la dose di Lojuxta. I pazienti che assumono 5 mg devono continuare ad assumere la dose di 5 mg.

In base alla risposta del colesterolo LDL e alla sicurezza/tollerabilità può quindi essere considerato un attento aumento o diminuzione graduale della dose. Quando viene interrotta l'assunzione di atorvastatina, la dose di Lojuxta deve essere aumentata gradualmente in base alla risposta del colesterolo LDL e alla sicurezza/tollerabilità.

Per i pazienti che assumono una dose stabile di mantenimento di Lojuxta e in trattamento con qualsiasi altro inibitore debole del citocromo P450 (CYP) 3A4, separare la dose dei medicinali (di Lojuxta e dell'inibitore debole del CYP3A4) di 12 ore. Prestare ulteriore attenzione se si somministra più di un debole inibitore del CYP3A4 insieme a Lojuxta. Si consideri di limitare la dose massima di Lojuxta in base alla risposta desiderata del colesterolo LDL.

Poiché in studi clinici sono state osservate riduzioni dei livelli di acidi grassi essenziali e di vitamina E, i pazienti devono assumere quotidianamente integratori alimentari che forniscano 400 UI di vitamina E e approssimativamente 200 mg di acido linoleico, 110 mg di acido eicosapentaenoico (EPA), 210 mg di acido alfa-linolenico (ALA) e 80 mg di acido docosaesaenoico (DHA) al giorno, durante tutto il trattamento con Lojuxta (vedere paragrafo 4.4).

### Popolazioni particolari

#### *Popolazione anziana*

Vi sono esperienze limitate sull'uso di lomitapide in pazienti di età pari o superiore a 65 anni. In questi pazienti si deve quindi prestare particolare attenzione.

Poiché il regime di dose raccomandato prevede di iniziare dall'estremità inferiore dell'intervallo di dose e di aumentare gradualmente in base alla tollerabilità individuale del paziente, non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani.

### *Compromissione epatica*

Lomitapide è controindicato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa, inclusi i pazienti con test di funzionalità epatica alterati e persistenti non spiegabili (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

I pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) non devono superare i 40 mg al giorno.

### *Compromissione renale*

I pazienti con malattia renale in stadio terminale sottoposti a dialisi non devono superare i 40 mg al giorno (vedere paragrafo 5.2).

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di lomitapide nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite per cui l'uso di questo medicinale nei bambini non è raccomandato. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

La somministrazione con il cibo può aumentare l'esposizione a lomitapide. Deve essere assunto a stomaco vuoto, almeno 2 ore dopo il pasto serale poiché il contenuto di grassi di un pasto recente può influire negativamente sulla tollerabilità gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

## **4.3 Controindicazioni**

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con compromissione epatica moderata o severa e pazienti con test di funzionalità epatica alterati e persistenti non spiegabili (vedere paragrafo 4.2).
- Pazienti con malattia intestinale significativa o cronica nota, come malattia intestinale infiammatoria o malassorbimento.
- Co-somministrazione > 40 mg di simvastatina (vedere paragrafo 4.5).
- Uso concomitante di Lojuxta con inibitori forti o moderati del CYP3A4 (ad es. azoli antimicotici come itraconazolo, fluconazolo, ketoconazolo, voriconazolo, posaconazolo; antibiotici macrolidi come eritromicina o claritromicina; antibiotici chetolidi come telitromicina; inibitori della proteasi dell'HIV; i calcio-antagonisti diltiazem e verapamil e l'antiaritmico dronedarone [vedere paragrafo 4.5]).
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Anomalie degli enzimi epatici

Lomitapide può causare aumenti degli enzimi epatici, alanina aminotransferasi [ALT] e aspartato aminotransferasi [AST], e steatosi epatica (vedere paragrafo 5.1). Non vi sono stati aumenti concomitanti o successivi di rilevanza clinica della bilirubina sierica, del rapporto internazionale normalizzato (INR) o della fosfatasi alcalina. Non è noto in quale misura la steatosi epatica associata a lomitapide promuova l'aumento delle aminotransferasi. Le variazioni degli enzimi epatici possono verificarsi in qualsiasi momento nel corso della terapia, ma con maggiore frequenza durante la fase di aumento della dose.

Sebbene non siano stati segnalati casi di disfunzione epatica (aumento delle aminotransferasi con aumento della bilirubina o del INR) o di insufficienza epatica, vi sono timori che lomitapide possa indurre steatoepatite, che può progredire dopo alcuni anni in cirrosi. È improbabile che gli studi clinici a supporto della sicurezza e dell'efficacia di lomitapide in pazienti affetti da HoFH abbiano rilevato questo esito avverso a causa della loro dimensione e durata.

## Monitoraggio dei test di funzionalità epatica

Prima di iniziare il trattamento con Lojuxta si devono misurare ALT, AST, fosfatasi alcalina, bilirubina totale, gamma-glutamyl transferasi (gamma-GT) e albumina sierica. Il medicinale è controindicato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa e nei pazienti con test di funzionalità epatica alterati e persistenti non spiegabili. Se i test relativi al fegato sono alterati al basale, si deve iniziare il trattamento con il medicinale dopo esami diagnostici appropriati da parte di uno specialista epatologo e dopo spiegazione e risoluzione delle anomalie basali.

Durante il primo anno, si devono eseguire test relativi al fegato (ALT e AST, almeno) prima di ciascun aumento della dose o una volta al mese, secondo cosa si verifica prima. Dopo il primo anno, si devono eseguire questi test almeno ogni 3 mesi e prima di ogni aumento della dose. Ridurre la dose di Lojuxta se si osservano aumenti delle aminotransferasi e interrompere il trattamento in caso di aumenti persistenti o clinicamente significativi (vedere la Tabella 1).

### Modifiche della dose in base all'aumento delle aminotransferasi epatiche

La Tabella 1 riassume le raccomandazioni relative all'adattamento posologico e al monitoraggio dei pazienti che sviluppano un aumento delle aminotransferasi durante la terapia con Lojuxta.

**Tabella 1: Adattamento posologico e monitoraggio dei pazienti che presentano un aumento delle aminotransferasi**

<b>ALT o AST</b>	<b>Raccomandazioni sul trattamento e il monitoraggio*</b>
$\geq 3x$ e $< 5x$ il limite superiore normale (ULN)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Confermare l'aumento ripetendo la misurazione entro una settimana.</li><li>• Se l'aumento è confermato, ridurre la dose ed eseguire test aggiuntivi relativi al fegato se non sono già stati condotti (come fosfatasi alcalina, bilirubina totale e INR).</li><li>• Ripetere i test una volta alla settimana e interrompere la somministrazione se vi sono segni di funzionalità epatica anormale (aumento della bilirubina o dell'INR), se i livelli di aminotransferasi aumentano al di sopra di <math>5x</math> ULN o se i livelli di aminotransferasi non scendono al di sotto di <math>3x</math> ULN entro approssimativamente 4 settimane. Inviare a un epatologo per ulteriori esami diagnostici i pazienti con aumenti persistenti delle aminotransferasi <math>3x</math> ULN.</li><li>• Se viene ripresa l'assunzione di Lojuxta dopo che i livelli di aminotransferasi sono scesi a <math>3x</math> ULN, si consideri di ridurre la dose e di monitorare più frequentemente i test relativi al fegato.</li></ul>
$\geq 5x$ ULN	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ridurre la dose ed eseguire test aggiuntivi relativi al fegato se non sono già stati condotti (come fosfatasi alcalina, bilirubina totale e INR). Se i livelli di aminotransferasi non scendono al di sotto di <math>3x</math> ULN entro approssimativamente 4 settimane, inviare il paziente e a un epatologo per ulteriori esami diagnostici.</li><li>• Se viene ripresa l'assunzione di Lojuxta dopo che i livelli di aminotransferasi sono scesi a <math>3x</math> ULN, ridurre la dose e monitorare più frequentemente i test relativi al fegato.</li></ul>

\*Raccomandazioni basate su un ULN di approssimativamente 30-40 unità internazionali/L.

Se l'aumento delle aminotransferasi è accompagnato da sintomi clinici di danno epatico (come nausea, vomito, dolore addominale, febbre, ittero, letargia, sintomi simil-influenzali), aumenti della bilirubina  $\geq 2x$  ULN o malattia epatica attiva, interrompere il trattamento con Lojuxta e inviare il paziente a un epatologo per ulteriori esami diagnostici.

La reintroduzione del trattamento può essere presa in considerazione se si ritiene che i benefici superino i rischi associati alla potenziale malattia epatica.

## Steatosi epatica e rischio di malattia epatica progressiva

Coerentemente al meccanismo d'azione di lomitapide, la maggior parte dei pazienti trattati presenta aumenti del contenuto epatico di grassi. In uno studio in aperto di fase III, 18 pazienti su 23 affetti da HoFH hanno sviluppato steatosi epatica (grasso epatico > 5,56%) misurata mediante spettroscopia con risonanza magnetica nucleare (MRS) (vedere paragrafo 5.1). L'aumento mediano assoluto del grasso epatico è stato del 6% sia dopo 26 sia dopo 78 settimane di trattamento, rispetto all'1% al basale, misurato mediante MRS. La steatosi epatica è un fattore di rischio della malattia epatica progressiva che include steatoepatite e cirrosi. Le conseguenze a lungo termine della steatosi epatica associata al trattamento con lomitapide sono sconosciute. I dati clinici suggeriscono che l'accumulo epatico di grassi sia reversibile dopo interruzione del trattamento con Lojuxta ma non è noto se restino sequele istologiche, specialmente dopo l'uso a lungo termine.

## Monitoraggio per la malattia epatica progressiva

Uno screening regolare della steatoepatite/fibrosi deve essere effettuato al basale e su base annuale mediante le seguenti valutazioni con diagnostica per immagini e biomarcatori:

- Diagnostica per immagini dell'elasticità tissutale, ad es. Fibroscan, ARFI (*acoustic radiation force impulse*) o elastografia a risonanza magnetica (RM)
- Gamma-GT e albumina sierica per rilevare possibili lesioni epatiche
- Almeno un marcatore per ciascuna delle seguenti categorie:
  - proteina C reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP), velocità di sedimentazione degli eritrociti (VES), frammento di CK-18, NashTest (infiammazione epatica)
  - test ELF (Enhanced Liver Fibrosis), fibrometro, rapporto AST/ALT, punteggio Fib-4, Fibrotest (fibrosi epatica)

Per l'esecuzione di questi test e la loro interpretazione è necessaria la collaborazione tra il medico e lo specialista epatologo. Per i pazienti che presentano risultati che suggeriscono la presenza di steatoepatite o fibrosi deve essere presa in considerazione l'esecuzione di una biopsia epatica.

Se un paziente presenta una steatoepatite o una fibrosi comprovata da biopsia, il rapporto rischi-benefici deve essere rivalutato e, se necessario, il trattamento deve essere interrotto.

## Disidratazione

Fra i pazienti trattati con lomitapide sono stati segnalati casi post-marketing di disidratazione e ricovero ospedaliero. È necessario avvertire i pazienti trattati con lomitapide del potenziale rischio di disidratazione legato a reazioni avverse a carico dell'apparato gastrointestinale e adottare misure precauzionali per evitare la deplezione di liquidi.

## Uso concomitante di inibitori del CYP3A4

Lomitapide è un substrato sensibile al metabolismo del CYP3A4. Gli inibitori del CYP3A4 aumentano l'esposizione a lomitapide, e gli inibitori forti aumentano tale esposizione all'incirca di 27 volte. L'uso concomitante di inibitori forti o moderati del CYP3A4 e di Lojuxta è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Negli studi clinici su lomitapide, un paziente affetto da HoFH ha sviluppato un aumento marcato delle aminotransferasi (ALT 24x ULN, AST 13x ULN) nei giorni successivi all'avvio di un trattamento con il forte inibitore del CYP3A4 claritromicina. Se il trattamento con inibitori moderati o forti del CYP3A4 non può essere evitato, l'assunzione di Lojuxta deve essere interrotta.

Ci si aspetta un aumento dell'esposizione a lomitapide durante la somministrazione contemporanea di inibitori deboli del CYP3A4. In caso di somministrazione con atorvastatina, la dose di Lojuxta deve

essere assunta a distanza di 12 ore o dimezzata (vedere paragrafo 4.2). La dose di Lojuxta deve essere somministrata a distanza di 12 ore da qualsiasi altro inibitore debole del CYP3A4.

#### Uso concomitante di induttori del CYP3A4

Ci si aspetta che i medicinali che inducono il CYP3A4 aumentino la velocità e l'entità del metabolismo di lomitapide. Gli induttori del CYP3A4 esercitano il loro effetto in modo dipendente dal tempo e possono impiegare almeno 2 settimane a raggiungere l'effetto massimo dopo la loro introduzione. Viceversa, al momento dell'interruzione, l'induzione del CYP3A4 può impiegare almeno 2 settimane per diminuire.

Ci si aspetta che la co-somministrazione di un induttore del CYP3A4 riduca l'effetto di lomitapide. Qualsiasi impatto sull'efficacia è probabilmente variabile. Quando si somministrano insieme induttori del CYP3A4 (come aminoglutetimide, nafcillina, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, fenobarbital, rifampina, carbamazepina, pioglitazone, glucocorticoidi, modafinil e fenitoina) e Lojuxta, si deve prendere in considerazione la possibilità di interazioni farmaco-farmaco che influenzano l'efficacia. L'uso dell'iperico insieme a Lojuxta deve essere evitato.

Se si prevede un uso cronico dell'induttore del CYP3A4, si raccomanda di aumentare la frequenza della valutazione del colesterolo LDL durante l'uso concomitante e di aumentare la dose di Lojuxta per garantire il mantenimento del livello desiderato di efficacia. Alla sospensione dell'induttore del CYP3A4, deve essere presa in considerazione la possibilità di aumento dell'esposizione e può essere necessario ridurre la dose di Lojuxta.

#### Uso concomitante di inibitori della HMG-CoA reduttasi ("statine")

Lomitapide aumenta le concentrazioni plasmatiche delle statine. I pazienti che ricevono Lojuxta come terapia aggiuntiva a una statina devono essere monitorati per eventuali eventi indesiderati associati all'uso di dosi elevate di statine. Le statine causano occasionalmente miopatia. In rari casi, la miopatia può assumere la forma di rhabdomiolisi con o senza insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria, e provocare la morte. Tutti i pazienti che assumono lomitapide oltre a una statina devono essere avvisati dei possibili maggiori rischi di miopatia e motivati a segnalare immediatamente eventuali dolori, sensibilità o debolezze muscolari inspiegate. Dosi di simvastatina > 40 mg non devono essere usate insieme a Lojuxta (vedere paragrafo 4.3).

#### Succo di pompelmo

Il succo di pompelmo deve essere eliminato dalla dieta quando i pazienti sono trattati con Lojuxta.

#### Rischio di anticoagulazione sovratrapeutica o sottoterapeutica con anticoagulanti a base di cumarina

Lomitapide aumenta le concentrazioni plasmatiche di warfarin. Aumenti della dose di Lojuxta possono causare un'anticoagulazione sovratrapeutica e riduzioni della dose possono causare un'anticoagulazione sottoterapeutica. La difficoltà di controllare l'INR ha contribuito all'interruzione precoce dello studio di fase III per uno dei cinque pazienti che assumevano in concomitanza warfarin. I pazienti che assumono warfarin devono essere sottoposti a un monitoraggio regolare dell'INR, specialmente dopo eventuali variazioni della dose di Lojuxta. La dose di warfarin deve essere aggiustata se indicato clinicamente.

#### Assunzione di alcol

L'alcol può aumentare i livelli di grasso epatico e indurre o esacerbare danni epatici. Nello studio di fase III, 3 pazienti su 4 con aumenti dell'ALT > 5x ULN hanno riferito un consumo di alcol superiore ai limiti raccomandati nel protocollo. L'assunzione di alcol durante il trattamento con lomitapide non è raccomandata.

## Agenti epatotossici

Si deve prestare attenzione quando Lojuxta è usato insieme ad altri medicinali noti per avere un potenziale effetto epatotossico, come isotretinoina, amiodarone, paracetamolo (> 4 g/giorno per ≥ 3 giorni/settimana), metotrexato, tetracicline e tamoxifene. L'effetto della somministrazione concomitante di lomitapide con altri medicinali epatotossici è sconosciuto. Può essere giustificato un monitoraggio più frequente dei test relativi al fegato.

## Ridotto assorbimento di vitamine liposolubili e acidi grassi sierici

Poiché il suo meccanismo d'azione si esplica nell'intestino tenue, lomitapide può ridurre l'assorbimento di sostanze nutritive liposolubili. Nello studio di fase III, ai pazienti sono stati forniti integratori alimentari di vitamina E, acido linoleico, ALA, EPA e DHA. In questo studio, i livelli mediani nel siero di vitamina E, ALA, acido linoleico, EPA, DHA e acido arachidonico si sono ridotti dal basale alla settimana 26 ma sono rimasti al di sopra del limite inferiore dell'intervallo di riferimento. Non sono state osservate conseguenze cliniche avverse di queste riduzioni in caso di trattamento con lomitapide di una durata fino a 78 settimane. I pazienti trattati con Lojuxta devono assumere integratori alimentari che contengano 400 unità internazionali di vitamina E e approssimativamente 200 mg di acido linoleico, 210 mg di ALA, 110 mg di EPA e 80 mg di DHA.

## Misure contraccettive nelle donne in età fertile

Prima di iniziare il trattamento in donne in età fertile, devono essere forniti consigli appropriati su metodi contraccettivi efficaci e deve essere iniziata una contraccezione efficace. Le pazienti che assumono contraccettivi orali a base di estrogeni devono essere avvisate di una possibile riduzione dell'efficacia dovuta a diarrea e/o vomito (vedere paragrafo 4.5). I contraccettivi orali contenenti estrogeni sono deboli inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.2).

Alle pazienti deve essere consigliato di contattare immediatamente il proprio medico e di interrompere l'assunzione di Lojuxta in caso di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

## Eccipienti con effetti noti

### *Lattosio*

Lojuxta contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### *Sodio*

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Effetti di altri medicinali su lomitapide e altre forme d'interazione

**Tabella 2: Interazioni tra Lojuxta e altri medicinali ed altre forme d'interazione**

<b>Medicinali</b>	<b>Effetti sui livelli di lomitapide</b>	<b>Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con Lojuxta</b>
Inibitori del CYP3A4	<u>Inibitori forti e moderati</u> Quando lomitapide 60 mg è stato somministrato insieme a ketoconazolo 200 mg due volte al giorno, un inibitore forte del	<u>Inibitori forti e moderati</u> L'uso di inibitori forti o moderati del CYP3A4 è controindicato insieme a Lojuxta. Se il trattamento con azoli antimicotici (itraconazolo, ketoconazolo,

Medicinali	Effetti sui livelli di lomitapide	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con Lojuxta
	<p>CYP3A4, l'AUC di lomitapide è aumentata di circa 27 volte e la <math>C_{max}</math> è aumentata di circa 15 volte.</p> <p>Le interazioni tra inibitori moderati del CYP3A4 e lomitapide non sono state studiate.</p> <p>Gli inibitori moderati del CYP3A4 dovrebbero avere un impatto sostanziale sulla farmacocinetica di lomitapide. L'uso concomitante di inibitori moderati del CYP3A4 dovrebbe aumentare l'esposizione a lomitapide di 4-10 volte in base ai risultati dello studio con l'inibitore forte del CYP3A4 ketoconazolo e ai dati storici sulla sonda modello del CYP3A4 midazolam.</p>	<p>fluconazolo, voriconazolo, posaconazolo), l'antiaritmico dronedarone, gli antibiotici macrolidi (eritromicina, claritromicina), gli antibiotici chetolidi (telitromicina), gli inibitori della proteasi dell'HIV, i calcio-antagonisti diltiazem e verapamil non è evitabile, la terapia con Lojuxta deve essere sospesa durante tale trattamento (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).</p> <p>Il succo di pompelmo è un inibitore moderato del CYP3A4 e si prevede che aumenti sostanzialmente l'esposizione a lomitapide. I pazienti che assumono Lojuxta devono evitare il consumo di succo di pompelmo.</p>
	<p><u>Inibitori deboli</u></p> <p>Quando assunti in contemporanea, gli inibitori deboli del CYP3A4 dovrebbero aumentare l'esposizione a lomitapide</p> <p>Quando lomitapide 20 mg è stato somministrato in contemporanea all'atorvastatina, un inibitore debole del CYP3A4, l'AUC e la <math>C_{max}</math> di lomitapide è aumentata di circa 2 volte.</p> <p>Quando la dose di lomitapide è stata assunta a distanza di 12 ore dall'atorvastatina, non è stato osservato un aumento clinicamente significativo all'esposizione di lomitapide.</p> <p>Quando lomitapide 20 mg è stato somministrato in contemporanea o a distanza di 12 ore da etinilestradiolo/norgestimato, un inibitore debole del CYP3A4, non è stato osservato un aumento clinicamente significativo all'esposizione di lomitapide.</p>	<p><u>Inibitori deboli</u></p> <p>In caso di somministrazione con atorvastatina, la dose di Lojuxta deve essere assunta a distanza di 12 ore o dimezzata (vedere paragrafo 4.2). La dose di Lojuxta deve essere assunta a distanza di 12 ore da qualsiasi altro inibitore debole del CYP3A4. Esempi di inibitori deboli del CYP3A4 includono: alprazolam, amiodarone, amlodipina, atorvastatina, azitromicina, bicalutamide, cilostazolo, cimetidina, ciclosporina, clotrimazolo, fluoxetina, fluvoxamina, fosaprepitant, ginkgo, idraste, isoniazide, ivacaftor, lacidipina, lapatinib, linagliptin, nilotinib, contraccettivi orali contenenti estrogeni, pazopanib, olio essenziale di menta piperita, propiverina, ranitidina, ranolazina, roxitromicina, arancia amara, tacrolimus, ticagrelor e tolvaptan. Questo elenco non è esaustivo e i prescrittori devono verificare le informazioni sui medicinali da somministrare contemporaneamente a Lojuxta per evitare potenziali interazioni mediate dal CYP3A4.</p> <p>L'effetto della somministrazione di più di un inibitore debole del CYP3A4 non è stato testato ma si prevede che l'effetto sull'esposizione a lomitapide sia maggiore che in caso di co-somministrazione dei singoli inibitori con lomitapide.</p>

Medicinali	Effetti sui livelli di lomitapide	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con Lojuxta
		Prestare ulteriore attenzione se si somministra più di un inibitore debole del CYP3A4 insieme a Lojuxta.
Induttori del CYP3A4	Ci si aspetta che i medicinali che inducono il CYP3A4 aumentino la velocità e l'entità del metabolismo di lomitapide. Di conseguenza, questo può ridurre l'effetto di lomitapide. Qualsiasi impatto sull'efficacia è probabilmente variabile.	Quando si somministrano in contemporanea induttori del CYP3A4 (come aminoglutetimide, nafcillina, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, fenobarbital, rifampicina, carbamazepina, pioglitazone, ivermectina, glucocorticoidi, modafinil e fenitoina) e Lojuxta, si deve prendere in considerazione la possibilità di interazioni farmaco-farmaco che influenzano l'efficacia. Se si prevede un uso cronico dell'induttore del CYP3A4 si raccomanda di aumentare la frequenza della valutazione del colesterolo LDL durante tale uso concomitante e di aumentare la dose di Lojuxta per garantire il mantenimento del livello desiderato di efficacia.
Sequestranti degli acidi biliari	Non è stata testata l'interazione tra lomitapide e i sequestranti degli acidi biliari (resine come colestevlam e colestiramina).	Poiché i sequestranti degli acidi biliari possono interferire con l'assorbimento dei medicinali orali, i sequestranti degli acidi biliari devono essere assunti almeno 4 ore prima o almeno 4 ore dopo Lojuxta.

#### Effetti di lomitapide su altri medicinali

##### *Inibitori della HMG-CoA reduttasi ("statine")*

Lomitapide aumenta le concentrazioni plasmatiche delle statine. Quando lomitapide 60 mg è stato somministrato allo stato stazionario prima di simvastatina 40 mg, l'AUC e la  $C_{max}$  della simvastatina acida sono aumentate rispettivamente del 68% e del 57%. Quando lomitapide 60 mg è stato somministrato allo stato stazionario prima di atorvastatina 20 mg, l'AUC e la  $C_{max}$  dell'atorvastatina acida sono aumentate rispettivamente del 52% e del 63%. Quando lomitapide 60 mg è stato somministrato allo stato stazionario prima di rosuvastatina 20 mg, la  $T_{max}$  di rosuvastatina è aumentata da 1 a 4 ore, l'AUC è aumentata del 32% e la sua  $C_{max}$  è rimasta invariata. Il rischio di miopatia associato a simvastatina è dipendente dalla dose. L'uso di Lojuxta è controindicato in pazienti trattati con dosi elevate di simvastatina (> 40 mg) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

##### *Anticoagulanti cumarinici*

Quando lomitapide 60 mg è stato somministrato allo stato stazionario 6 giorni dopo warfarin 10 mg, l'INR è aumentato di 1,26 volte. Le AUC di R(+)-warfarin e S(-)-warfarin sono aumentate rispettivamente del 25% e del 30%. Le  $C_{max}$  di R(+)-warfarin e S(-)-warfarin sono aumentate rispettivamente del 14% e del 15%. Nei pazienti che assumono cumarine (come il warfarin) e Lojuxta contemporaneamente, l'INR deve essere determinato prima di iniziare la terapia con Lojuxta e monitorato regolarmente aggiustando il dosaggio delle cumarine secondo l'indicazione clinica (vedere paragrafo 4.4).

##### *Fenofibrato, niacina ed ezetimibe*

Quando lomitapide è stato somministrato allo stato stazionario prima di fenofibrato micronizzato 145 mg, niacina a rilascio prolungato 1 000 mg o ezetimibe 10 mg, non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sull'esposizione ad alcuno di questi medicinali. In caso di co-somministrazione con Lojuxta non sono necessari aggiustamenti della dose.

### *Contraccettivi orali*

Quando lomitapide 50 mg è stato somministrato allo stato stazionario insieme a un contraccettivo orale a base di estrogeni, non è stato osservato alcun impatto clinicamente o statisticamente significativo sulla farmacocinetica dei componenti del contraccettivo orale (etinilestradiolo e 17-deacetil norgestimato, il metabolita del norgestimato). Lomitapide non dovrebbe influenzare direttamente l'efficacia dei contraccettivi orali a base di estrogeni, anche se diarrea e/o vomito possono ridurre l'assorbimento ormonale. In caso di diarrea e/o vomito protratto o grave di durata superiore a 2 giorni, devono essere utilizzate misure contraccettive supplementari per 7 giorni dopo la risoluzione dei sintomi.

### *Substrati della P-gp*

Lomitapide inibisce la P-gp *in vitro* e può aumentare l'assorbimento dei substrati della P-gp. La co-somministrazione di Lojuxta con substrati della P-gp (come aliskiren, ambrisentan, colchicina, dabigatran etexilato, digossina, everolimus, fexofenadina, imatinib, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazolo, ranolazina, saxagliptin, sirolimus, sitagliptin, talinololo, tolvaptan, topotecan) può aumentare l'assorbimento dei substrati della P-gp. In caso di uso concomitante a Lojuxta, si deve prendere in considerazione la riduzione della dose del substrato della P-gp.

### *Valutazione in vitro delle interazioni tra farmaci*

Lomitapide inibisce il CYP3A4. Lomitapide non induce i CYP 1A2, 3A4 o 2B6 e non inibisce i CYP 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1. Lomitapide non è un substrato della P-gp ma non inibisce la P-gp. Lomitapide non inibisce la proteina di resistenza del tumore mammario (BCRP).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Uso nelle donne in età fertile

Prima di iniziare il trattamento in donne in età fertile, deve essere confermata l'assenza di gravidanza, devono essere forniti consigli appropriati su metodi contraccettivi efficaci e deve essere iniziata una contraccezione efficace. Le pazienti che assumono contraccettivi orali a base di estrogeni devono essere avvisate di una possibile riduzione dell'efficacia dovuta a diarrea e/o vomito. Misure contraccettive supplementari devono essere usate fino alla risoluzione dei sintomi (vedere paragrafo 4.5).

### Gravidanza

Lojuxta è controindicato durante la gravidanza. Non esistono dati affidabili relativi al suo uso in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità per lo sviluppo (teratogenicità, embriotossicità, vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

### Allattamento

Non è noto se lomitapide sia escreto nel latte materno. A causa dei potenziali effetti avversi osservati negli studi sugli animali con lomitapide (vedere paragrafo 5.3), deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con il medicinale, tenendo in considerazione l'importanza del medicinale per la madre.

### Fertilità

Non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità di ratti di sesso maschile e femminile che avevano ricevuto lomitapide a esposizioni sistemiche (AUC) stimate da 4 a 5 volte superiori a quelle degli esseri umani alla massima dose raccomandata (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Lojuxta altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più gravi verificatesi durante il trattamento sono state anomalie delle aminotransferasi epatiche (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse più comuni sono state effetti gastrointestinali. Reazioni avverse gastrointestinali sono state riferite da 27 (93%) pazienti su 29 nello studio clinico di fase III. Diarrea si è verificata nel 79% dei pazienti, nausea nel 65%, dispepsia nel 38% e vomito nel 34%. Altre reazioni riferite da almeno il 20% dei pazienti includono dolore addominale, disagio addominale, distensione addominale, stipsi e flatulenza. Le reazioni avverse gastrointestinali si sono verificate più frequentemente durante la fase di aumento graduale della dose e si sono ridotte quando i pazienti si sono stabilizzati con la dose massima tollerata di lomitapide.

Reazioni avverse gastrointestinali di grave intensità sono state riferite da 6 (21%) pazienti su 29 nello studio clinico di fase III, tra le quali le più comuni sono state diarrea (4 pazienti, 14%), vomito (3 pazienti, 10%) e dolore, distensione e/o disagio addominale (2 pazienti, 7%). Le reazioni gastrointestinali hanno contribuito all'interruzione anticipata dallo studio per 4 (14%) pazienti.

Le reazioni avverse di grave intensità più comunemente riferite sono state diarrea (4 soggetti, 14%), vomito (3 pazienti, 10%), distensione addominale e aumento dell'ALT (2 soggetti ciascuna, 7%).

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) e in base alla frequenza, con le reazioni più frequenti per prime. La frequenza delle reazioni avverse è definita come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La Tabella 3 elenca le reazioni avverse riferite nei 35 pazienti trattati nello studio di fase II UP1001 e nello studio di fase III UP1002/AEGR-733-005 o nel suo studio di estensione AEGR-733-012.

**Tabella 3: Frequenza delle reazioni avverse nei pazienti affetti da HoFH**

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Comune	Gastroenterite
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Diminuzione dell'appetito
	Non nota	Disidratazione
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri Cefalea Emicrania
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea Nausea Vomito Disagio addominale Dispepsia Dolore addominale Dolore all'addome superiore Flatulenza Distensione addominale Stipsi
	Comune	Gastrite Tenesmo rettale Aerofagia Urgenza alla defecazione

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
		Eruttazione Movimenti intestinali frequenti Dilatazione gastrica Disturbo gastrico Reflusso gastroesofageo Emorragia emorroidale Rigurgito
Patologie epatobiliari	Comune	Steatosi epatica Epatotossicità Epatomegalia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Ecchimosi Papule Rash eritematoso Xantoma
	Non nota	Alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non nota	Mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Stanchezza
Esami diagnostici	Molto comune	Aumento dell'alanina aminotransferasi Aumento dell'aspartato aminotransferasi Riduzione del peso
	Comune	Aumento del rapporto internazionale normalizzato Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue Riduzione del potassio nel sangue Riduzione del carotene Rapporto internazionale normalizzato anormale Test di funzionalità epatica anormale Allungamento del tempo di protrombina Aumento delle transaminasi Riduzione della vitamina E Riduzione della vitamina K

La Tabella 4 elenca tutte le reazioni avverse per i soggetti che hanno ricevuto lomitapide in monoterapia (n = 291) in studi di fase II su soggetti con colesterolo LDL elevato (n = 462).

**Tabella 4: Frequenza delle reazioni avverse in pazienti con colesterolo LDL elevato**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Gastroenterite Infezione gastrointestinale Influenza Nasofaringite Sinusite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Anemia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Diminuzione dell'appetito
	Non comune	Disidratazione Aumento dell'appetito
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Parestesia Sonnolenza
Patologie dell'occhio	Non comune	Gonfiore agli occhi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigine
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Lesione faringea Gocciolamento retronasale
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea Nausea Flatulenza
	Comune	Dolore all'addome superiore Distensione addominale Dolore addominale Vomito Disagio addominale Dispepsia Eruttazione Dolore all'addome inferiore Movimenti intestinali frequenti
	Non comune	Secchezza delle fauci Feci dure Reflusso gastroesofageo Sensibilità addominale Disagio epigastrico Dilatazione gastrica Ematemesi Emorragia gastrointestinale inferiore Esofagite da reflusso
Patologie epatobiliari	Non comune	Epatomegalia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Vesciche Pelle secca Iperidrosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Spasmi muscolari
	Non comune	Artralgia Mialgia Dolore alle estremità Gonfiore alle articolazioni Contrazioni muscolari
Patologie renali e urinarie	Non comune	Ematuria

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Stanchezza Astenia
	Non comune	Dolore toracico Brividi Sazietà precoce Disturbi dell'andatura Malessere Piressia
Esami diagnostici	Comune	Aumento dell'alanina aminotransferasi Aumento dell'aspartato aminotransferasi Aumento degli enzimi epatici Test di funzionalità epatica anormale Riduzione della conta dei neutrofili Riduzione della conta dei leucociti
	Non comune	Riduzione del peso Aumento della bilirubina nel sangue Aumento della gamma-glutamilttransferasi Aumento della percentuale di neutrofili Proteine nelle urine Allungamento del tempo di protrombina Test di funzionalità polmonare anormale Aumento della conta dei leucociti

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non vi è alcun trattamento specifico in caso di sovradosaggio. In caso di sovradosaggio, effettuare un trattamento sintomatico del paziente e istituire misure di supporto secondo necessità. Eseguire gli esami per il monitoraggio della funzionalità epatica. È improbabile che l'emodialisi apporti un beneficio, dato il forte legame di lomitapide con le proteine.

Nei roditori, dosi orali singole di lomitapide  $\geq 600$  volte la dose massima raccomandata per l'uomo (1 mg/kg) sono state ben tollerate. La dose massima somministrata a soggetti umani in studi clinici è stata 200 mg come dose singola; non vi sono state reazioni avverse.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti farmacologici che modificano il profilo lipidico, altre sostanze modificatrici dei lipidi, codice ATC: C10AX12

#### Meccanismo d'azione

Lomitapide è un inibitore selettivo della proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi (MTP), una proteina intracellulare di trasporto dei lipidi che si trova nel lume del reticolo endoplasmatico ed è responsabile del legame e del movimento di molecole singole di lipidi attraverso le membrane. L'MTP svolge un ruolo nell'assemblaggio dell'apo B contenente lipoproteine nel fegato e nell'intestino.

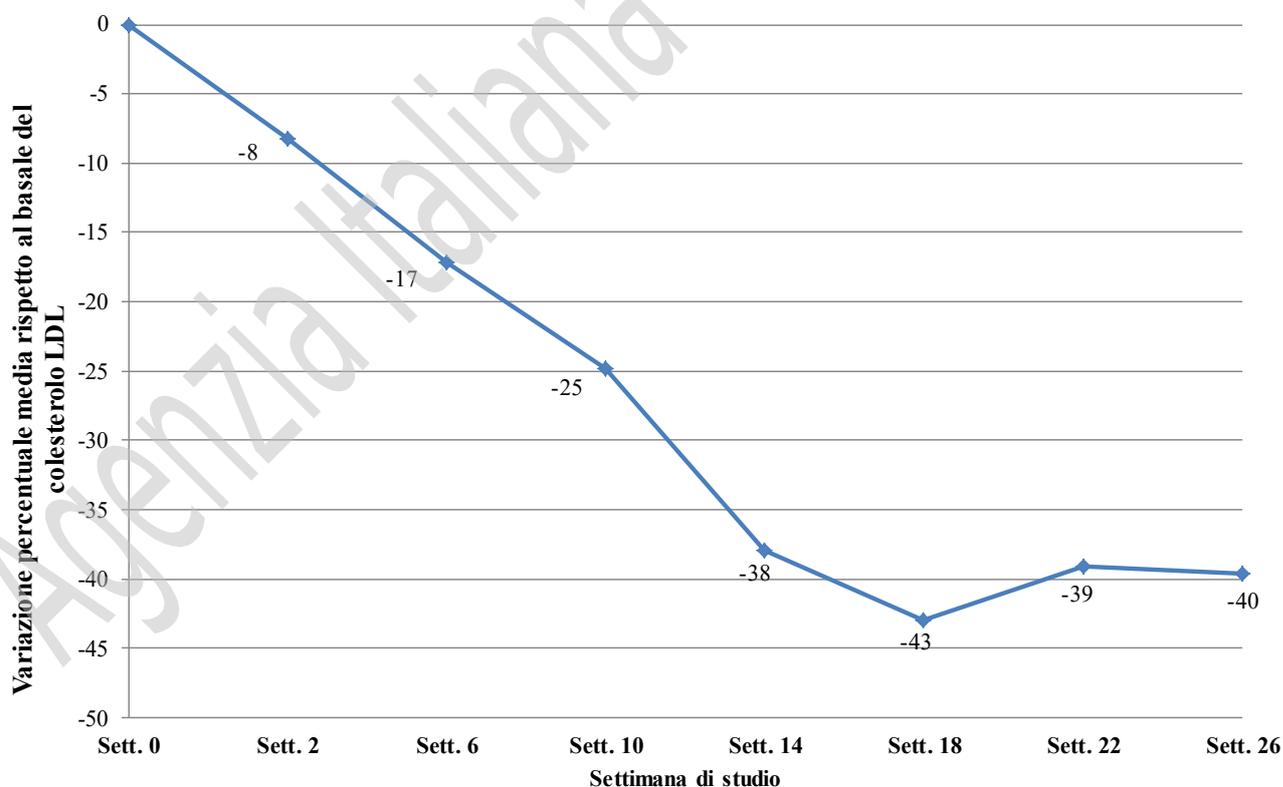
L'inibizione dell'MTP riduce la secrezione di lipoproteine e le concentrazioni circolanti di lipidi trasportati da lipoproteine, inclusi colesterolo e trigliceridi.

### Efficacia e sicurezza clinica

Uno studio in aperto a braccio singolo (UP1002/AEGR-733-005) ha valutato l'efficacia e la sicurezza di lomitapide co-somministrato con una dieta a basso contenuto di grassi e altre terapie ipolipemizzanti in pazienti adulti affetti da HoFH. Ai pazienti è stato chiesto di seguire una dieta a basso contenuto di grassi (< 20% di calorie derivanti da grassi) e di mantenere le terapie ipolipemizzanti che assumevano all'ingresso nello studio, inclusa l'afèresi se applicabile, da 6 settimane prima del basale fino alla settimana 26. La dose di lomitapide è stata aumentata da 5 mg alla dose massima tollerata di 60 mg determinata per i singoli pazienti. Dopo la settimana 26, i pazienti hanno continuato ad assumere lomitapide per determinare gli effetti del trattamento a lungo termine ed è stato loro consentito di cambiare la terapia ipolipemizzante di fondo. Lo studio ha coperto un totale di 78 settimane di trattamento.

Sono stati arruolati 29 pazienti, 23 dei quali hanno completato lo studio alla settimana 78. Sono stati inclusi 16 maschi (55%) e 13 femmine (45%), con un'età media di 30,7 anni e un intervallo compreso tra 18 e 55 anni. La dose media di lomitapide era di 45 mg alla settimana 26 e di 40 mg alla settimana 78. Alla settimana 26, la variazione media percentuale di colesterolo LDL dal basale era pari a -40% ( $p < 0,001$ ) nella popolazione intent-to-treat (ITT). La variazione percentuale media dal basale alla settimana 26 usando l'ultima osservazione portata a termine (LOCF) per ogni valutazione è illustrata nella Figura 1.

**Figura 1: Variazioni percentuali medie del colesterolo LDL alla settimana 26 rispetto al basale (endpoint primario) nel principale studio di efficacia UP1002/AEGR-733-005 usando il valore LOCF per ogni valutazione (n = 29)**



Le variazioni dei lipidi e delle lipoproteine alla settimana 26 e alla settimana 78 di trattamento con lomitapide sono presentate nella Tabella 5.

**Tabella 5: Valori assoluti e variazioni percentuali dal basale alle settimane 26 e 78 dei lipidi e delle lipoproteine (principale studio di efficacia UP1002/AEGR-733-005)**

Parametro (unità)	Basale	Settimana 26/LOCF (n = 29)			Settimana 78 (n = 23)		
	Media (DS)	Media (DS)	Varia- zione %	valore p <sup>b</sup>	Media (DS)	Varia- zione %	valore p <sup>b</sup>
Colesterolo LDL, diretto (mg/dL)	336 (114)	190 (104)	-40	< 0,001	210 (132)	-38	< 0,001
Colesterolo totale (TC) (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
Trigliceridi (TG) (mg/dL) <sup>a</sup>	92	57	-45	0,009	59	-42	0,012
Colesterolo non-HDL (lipoproteine non ad alta densità) (mg/dL)	386 (132)	217 (113)	-40	< 0,001	239 (146)	-39	< 0,001
Colesterolo VLDL (lipoproteine a bassissima densità) (mg/dL)	21 (10)	13 (9)	-29	0,012	16 (15)	-31	0,013
Lipoproteina (a) (Lp(a)) (nmol/L) <sup>a</sup>	66	61	-13	0,094	72	-4	< 0,842
Colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità) (mg/dL)	44 (11)	41 (13)	-7	0,072	43 (12)	-4,6	0,246

<sup>a</sup> Mediana presentata per TG e Lp(a). Il valore p si basa sulla variazione percentuale media

<sup>b</sup> valore p sulla variazione percentuale media rispetto al basale, basata sul t-test accoppiato

In entrambe le settimane 26 e 78 vi sono state riduzioni significative di colesterolo LDL, TC, apo B, TG, colesterolo non-HDL, colesterolo VLDL e le variazioni del colesterolo HDL hanno mostrato un andamento verso il basso alla settimana 26 mentre sono tornate ai valori basali alla settimana 78.

L'effetto di Lojuxta sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolare non è stato determinato.

Al basale, il 93% dei pazienti assumeva una statina, il 76% ezetimibe, il 10% niacina, il 3% un sequestrante degli acidi biliari e il 62% riceveva aferesi. Quindici pazienti su 23 (65%) avevano ridotto il proprio trattamento ipolipemizzante entro la settimana 78, incluse riduzioni/interruzioni programmate e non programmate. L'aferesi è stata interrotta in 3 pazienti su 13 che la stavano effettuando alla settimana 26 e la frequenza è stata ridotta in 3 pazienti pur mantenendo livelli bassi di colesterolo LDL alla settimana 78. Il beneficio clinico delle riduzioni della terapia ipolipemizzante di fondo, inclusa l'aferesi, non è certo.

Dei 23 pazienti che hanno completato la settimana 78 di trattamento, 19 (83%) hanno avuto riduzioni  $\geq 25\%$  del colesterolo LDL, per 8 dei quali (35%) il colesterolo LDL è sceso sotto i 100 mg/dL e per 1 sotto i 70 mg/dL.

In questo studio, 10 pazienti hanno presentato aumenti dell'AST e/o dell'ALT  $> 3 \times$  ULN (vedere Tabella 6).

**Tabella 6: Risultati più elevati del test di funzionalità epatica dopo la prima dose (principale studio di efficacia UP1002/AEGR-733-005)**

Parametro/Anomalia	n (%)
ALT	
Numero di pazienti sottoposti a valutazioni	29
> 3, ≤ 5 x ULN	6 (20,7)
> 5, ≤ 10 x ULN	3 (10,3)
> 10, ≤ 20 x ULN	1 (3,4)
> 20 x ULN	0
AST	
Numero di pazienti sottoposti a valutazioni	29
> 3, ≤ 5 x ULN	5 (17,2)
> 5, ≤ 10 x ULN	1 (3,4)
> 10, ≤ 20 x ULN	0
>20 x ULN	0

Gli aumenti di ALT e/o AST > 5x ULN sono stati gestiti con una riduzione della dose o una sospensione temporanea della somministrazione di lomitapide e tutti i pazienti sono stati in grado di continuare il trattamento con il medicinale in studio. Non è stato osservato alcun aumento clinicamente significativo della bilirubina totale o della fosfatasi alcalina. Il grasso epatico è stato misurato in modo prospettico mediante MRS in tutti i pazienti idonei durante lo studio clinico (Tabella 7). I dati dei soggetti sui cui sono state ripetute le misurazioni dopo aver interrotto l'assunzione di lomitapide mostrano che l'accumulo di grasso epatico è reversibile ma non è noto se restino sequele istologiche.

**Tabella 7: Variazioni massime categoriche della percentuale di grasso epatico (principale studio di efficacia UP1002/AEGR-733-005)**

Aumento massimo assoluto della % di grasso epatico	Fase di studio dell'efficacia settimane 0-26n (%)	Fase di studio della sicurezza settimane 26-78n (%)	Intero studio settimane 0-78 n (%)
Numero di pazienti valutabili	22	22	23
≤ 5%	9 (41)	6 (27)	5 (22)
> 5%, ≤ 10%	6 (27)	8 (36)	8 (35)
> 10%, ≤ 15%	4 (18)	3 (14)	4 (17)
> 15%, ≤ 20%	1 (5)	4 (18)	3 (13)
> 20%, ≤ 25%	1 (5)	0	1 (4)
> 25%	1 (5)	1 (5)	2 (9)

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Lojuxta in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'HoFH (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La biodisponibilità orale assoluta di lomitapide è del 7%. L'assorbimento non è limitato dalla penetrazione del principio attivo attraverso la barriera intestinale ma è influenzato principalmente da un esteso effetto di primo passaggio. Le concentrazioni plasmatiche di picco di lomitapide sono state raggiunte 4-8 ore dopo la somministrazione orale. La farmacocinetica di lomitapide è all'incirca proporzionale alla dose per dosi orali singole comprese nell'intervallo terapeutico. Dosi superiori a 60 mg suggeriscono un andamento verso la non linearità e non sono raccomandate.

Dopo diverse somministrazioni, la  $C_{max}$  e l'AUC sono aumentate in modo approssimativamente proporzionale alla dose di lomitapide. La  $C_{max}$  e l'AUC sono aumentate in seguito a un pasto ad alto contenuto di grassi (rispettivamente del 77% e del 58%) o a un pasto a basso contenuto di grassi (rispettivamente del 70% e del 28%). L'accumulo di lomitapide nel plasma è stato coerente con quello previsto dopo una dose singola in seguito a somministrazione una volta al giorno di dosi superiori a 25 mg per un massimo di 4 settimane. La variabilità interpersonale dell'AUC di lomitapide è stata all'incirca del 50%.

Allo stato stazionario, l'accumulo di lomitapide è stato di 2,7 a 25 mg e di 3,9 a 50 mg.

### Distribuzione

In seguito a somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione di lomitapide era elevato (media = 1 200 litri) nonostante il grado elevato (> 99,8%) di legame alle proteine plasmatiche. Negli studi sugli animali, lomitapide è risultato altamente concentrato (200 volte) nel fegato.

### Biotrasformazione

Lomitapide è ampiamente metabolizzato, principalmente dal CYP3A4. Le isoforme 2E1, 1A2, 2B6, 2C8 e 2C19 del CYP sono coinvolte in misura minore e le isoforme 2D6 e 2C9 non sono coinvolte nel metabolismo di lomitapide.

### Eliminazione

In seguito a somministrazione a soggetti sani di una soluzione orale radiomarcata, il 93% della dose somministrata è stata recuperata nelle urine e nelle feci. Il 33% circa della radioattività è stata escreta nelle urine come metaboliti. Il rimanente è stato escreto nelle feci, principalmente come metaboliti ossidati. L'emivita di eliminazione di lomitapide è stata approssimativamente di 29 ore.

### Popolazioni particolari

I dati dello studio clinico registrativo sono stati analizzati in termini di impatto delle potenziali covariate sull'esposizione a lomitapide. Dei parametri esaminati (razza, indice di massa corporea (IMC), sesso, peso, età), è stato possibile classificare come potenziale covariata solo l'IMC.

### *Età e sesso*

Non è stato osservato alcun effetto clinicamente rilevante dell'età (18-64 anni) o del sesso sulla farmacocinetica di lomitapide. Lomitapide non è stato studiato in pazienti di età pari o superiore a 65 anni.

### *Etnia*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per pazienti caucasici o latino-americani. Vi sono informazioni insufficienti per determinare se Lojuxta richieda aggiustamenti della dose in altre razze. Poiché tuttavia il medicinale è dosato in modo scalare in base alla sicurezza e alla tollerabilità del singolo paziente, non è raccomandato alcun aggiustamento del regime posologico in base alla razza.

### *Insufficienza renale*

Nella popolazione con insufficienza renale, lomitapide è stato studiato solo in pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD). Uno studio di farmacocinetica su pazienti con ESRD sottoposti a emodialisi ha dimostrato un aumento del 36% della concentrazione plasmatica media di lomitapide rispetto a controlli sani accoppiati. L'emivita terminale di lomitapide non è stata influenzata.

### *Insufficienza epatica*

È stato condotto uno studio in aperto a dose singola per valutare la farmacocinetica di lomitapide 60 mg in volontari sani con funzione epatica normale rispetto a pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) e moderata (Child-Pugh B). In pazienti con compromissione epatica moderata, l'AUC e la  $C_{max}$  di lomitapide sono state superiori rispettivamente del 164% e del 361% rispetto ai volontari sani. In pazienti con compromissione epatica lieve, l'AUC e la  $C_{max}$  di lomitapide sono state superiori rispettivamente del 47% e del 4% rispetto ai volontari sani. Lojuxta non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica grave (punteggio 10-15 di Child-Pugh).

### *Popolazione pediatrica*

Lomitapide non è stato studiato in bambini di età inferiore a 18 anni.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In studi di tossicità a dosi ripetute condotti su roditori e cani, i principali effetti correlati al medicinale sono stati accumulo di lipidi nell'intestino tenue e/o nel fegato associati a riduzioni dei livelli di colesterolo e/o di trigliceridi nel siero. Queste variazioni sono secondarie al meccanismo d'azione di lomitapide. Altre variazioni relative al fegato osservate in studi di tossicità a dosi ripetute su ratti e cani hanno incluso aumento delle aminotransferasi sieriche, infiammazione subacuta (solo nei ratti) e necrosi di singoli epatociti. In uno studio a dosi ripetute della durata di 1 anno sui cani non si sono verificate variazioni microscopiche nel fegato, anche se l'AST sierica era leggermente aumentata nelle femmine.

Nei roditori è stata osservata istiocitosi polmonare. Nei cani sono state osservate riduzioni dei parametri eritrocitari e poichilocitosi e/o anisocitosi. Tossicità testicolare è stata osservata in cani a esposizioni 205 volte superiori a quella umana (AUC) a 60 mg in uno studio della durata di 6 mesi. Nessun effetto avverso sui testicoli è stato osservato in uno studio della durata di 1 anno in cani a livelli di esposizione 64 volte superiori a quelli umani a 60 mg.

In uno studio di cancerogenicità alimentare sul topo, lomitapide è stato somministrato per un massimo di 104 settimane a dosi comprese tra 0,3 e 45 mg/kg/giorno. Si sono registrati aumenti statisticamente significativi delle incidenze di adenomi e carcinomi epatici a dosi  $\geq 1,5$  mg/kg/giorno nei maschi ( $\geq 2$  volte l'esposizione umana a 60 mg al giorno in base all'AUC) e  $\geq 7,5$  mg/kg/giorno nelle femmine ( $\geq 9$  volte l'esposizione umana a 60 mg in base all'AUC). L'incidenza di carcinomi e/o adenomi e carcinomi combinati dell'intestino tenue (tumori rari nel topo) è risultata aumentata in modo significativo con dosi  $\geq 15$  mg/kg/giorno nei maschi ( $\geq 26$  volte l'esposizione umana a 60 mg in base all'AUC) e pari a 15 mg/kg/giorno nelle femmine (22 volte l'esposizione umana a 60 mg in base all'AUC).

In uno studio di cancerogenicità orale nei ratti, lomitapide è stato somministrato per un massimo di 99 settimane a dosi fino a 7,5 mg/kg/giorno nei maschi e fino a 2,0 mg/kg/giorno nelle femmine. Fibrosi epatica focale è stata osservata nei maschi e nelle femmine e degenerazione cistica epatica è stata osservata solo nei maschi. Nei maschi trattati con alte dosi è stata osservata una maggiore incidenza di adenomi pancreatici a cellule acinari a un'esposizione 6 volte superiore a quella umana a 60 mg in base all'AUC.

Lomitapide non è risultato mutageno né genotossico in una batteria di studi *in vitro* e *in vivo*.

Lomitapide non ha presentato effetti sulla funzione riproduttiva in ratti femmine a dosi fino a 1 mg/kg o in ratti maschi a dosi fino a 5 mg/kg. Si è stimato che le esposizioni sistemiche a lomitapide a queste dosi fossero 4 volte (femmine) e 5 volte (maschi) superiori all'esposizione umana a 60 mg in base all'AUC.

Lomitapide è risultato teratogeno nei ratti in assenza di tossicità materna a un'esposizione (AUC) stimata doppia rispetto a quella raggiunta negli esseri umani alla dose di 60 mg. Non vi sono state prove di tossicità embriofetale in conigli a 3 volte la dose massima raccomandata per l'uomo (MRHD) pari a 60 mg in base alla superficie corporea. Tossicità embriofetale è stata osservata nei conigli in assenza di tossicità materna a  $\geq 6,5$  volte la MRHD. Nel furetto, lomitapide è stata sia tossica per la madre sia teratogena a  $< 1$  volta la MRHD.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Contenuto della capsula:

Amido pregelatinizzato (mais)  
Sodio amido glicolato (tipo A)  
Cellulosa microcristallina  
Lattosio monoidrato  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

#### Involucro della capsula:

*Lojuxta 5 mg, 10 mg capsule rigide*

Gelatina  
Biossido di titanio (E171)  
Ossido di ferro rosso (E172)

*Lojuxta 20 mg capsule rigide*

Gelatina  
Biossido di titanio (E171)

*Lojuxta 30 mg capsule rigide*

Gelatina  
Biossido di titanio (E171)  
Ossido di ferro rosso (E172)  
Ossido di ferro giallo (E172)

*Lojuxta 40 mg, 60 mg capsule rigide*

Gelatina  
Biossido di titanio (E171)  
Ossido di ferro giallo (E172)

#### Inchiostro di stampa:

Gommalacca  
Ossido di ferro nero (E172)  
Propilenglicole

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.  
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) dotato di chiusura a induzione in poliestere/foglio di alluminio/cartone e di tappo a vite in polipropilene.

Dimensioni della confezione:  
28 capsule

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Amryt Pharmaceuticals DAC  
45 Mespil Road  
Dublin 4  
Irlanda

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/851/001 – Lojuxta 5 mg capsule rigide  
EU/1/13/851/002 – Lojuxta 10 mg capsule rigide  
EU/1/13/851/003 – Lojuxta 20 mg capsule rigide  
EU/1/13/851/004 – Lojuxta 30 mg capsule rigide  
EU/1/13/851/005 – Lojuxta 40 mg capsule rigide  
EU/1/13/851/006 – Lojuxta 60 mg capsule rigide

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 31 luglio 2013

Data del rinnovo più recente: 23 aprile 2018

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

## A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

HÄLSA Pharma GmbH  
Hafenweg 18-20  
48155 Münster  
Germania

## B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

### • Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

### • Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

### • Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire prima del lancio il materiale educativo rivolto a tutti i medici che presumibilmente potranno prescrivere/usare lomitapide.

Il materiale educativo per il medico deve contenere:

- il riassunto delle caratteristiche del prodotto
- la guida per il prescrittore
- schede di allerta paziente
- brochure per il paziente

Prima della distribuzione del materiale educativo sul suo territorio, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordarne il contenuto e il formato, assieme a un piano di

comunicazione, con le autorità nazionali competenti di ciascun Stato membro.

## **La guida per il prescrittore deve contenere i seguenti elementi principali:**

### Scelta appropriata dei pazienti

- Il trattamento con Lojuxta deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nel trattamento dei disturbi del metabolismo lipidico;
- Lojuxta ha mostrato effetti teratogeni in studi preclinici; le donne in età fertile non devono essere in gravidanza e devono usare metodi contraccettivi efficaci prima di iniziare il trattamento.

### Effetti gastrointestinali (GI)

- Informazioni sugli effetti indesiderati, tra cui diarrea, nausea, flatulenza, dolore o disagio addominale, distensione addominale, vomito, dispepsia, eruttazione e riduzione dell'appetito;
- Controindicazione all'uso in pazienti con malattia intestinale significativa o cronica nota, come malattia intestinale infiammatoria o malassorbimento;
- Consigli sull'aumento graduale della dose di Lojuxta per migliorare la tollerabilità del medicinale;
- Consigli ai pazienti relativi a:
  - Necessità di seguire una dieta a basso contenuto di grassi (i pazienti devono seguire una dieta in cui meno del 20% dell'energia sia fornita dai grassi);
  - Tempistica dell'assunzione del medicinale (Lojuxta deve essere assunto a stomaco vuoto, almeno 2 ore dopo il pasto serale);
  - Necessità di assumere quotidianamente integratori alimentari (400 UI di vitamina E, approssimativamente 200 mg di acido linoleico, 110 mg di acido eicosapentaenoico (EPA), 210 mg di acido alfa-linolenico (ALA) e 80 mg di acido docosaesaenoico (DHA) al giorno)

### Eventi epatici correlati all'aumento delle aminotransferasi e alla malattia epatica progressiva

- Informazioni sulla controindicazione in pazienti con compromissione/malattia epatica preesistente moderata o grave, inclusi i pazienti con test di funzionalità epatica anormale e persistente non spiegata;
- Informazioni sui risultati clinici (aumenti degli enzimi epatici e steatosi) in soggetti trattati con Lojuxta durante la fase di sviluppo;
- Consiglio di prestare attenzione se Lojuxta è usato insieme ad altri medicinali epatotossici e di prendere in considerazione un monitoraggio più frequente dei test relativi al fegato;
- Consigli ai pazienti sul rischio dell'assunzione concomitante di alcol;
- Consigli sul monitoraggio della funzione epatica (misurazione degli enzimi epatici e della bilirubina totale) prima e durante il trattamento con Lojuxta e su uno screening abituale per rilevare la presenza di steatoepatite e fibrosi epatica, con dettagli specifici sui test di screening da eseguire al basale e una volta all'anno nel modo seguente:
  - Diagnostica per immagini dell'elasticità tissutale, ad es. Fibroscan, ARFI (*acoustic radiation force impulse*) o elastografia a risonanza magnetica (RM);
  - Misurazione dei biomarcatori e/o metodi di valutazione. Devono includere almeno un marcatore per ciascuna delle seguenti categorie:
    - gamma-GT, albumina sierica (danno epatico);
    - proteina C reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP), velocità di sedimentazione degli eritrociti (VES), frammento di CK-18, NashTest (infiammazione epatica);
    - test ELF (Enhanced Liver Fibrosis), fibrometro, rapporto AST/ALT, punteggio Fib-4, Fibrotest (fibrosi epatica).

### Uso in donne in età fertile

- Lomitapide ha mostrato effetti teratogeni in studi preclinici ed è controindicato nelle donne in gravidanza o che potrebbero esserlo. Le donne che iniziano una gravidanza devono essere consigliate e inviate a un esperto in teratologia.
- Prima di iniziare il trattamento in donne in età fertile:

- deve essere confermata l'assenza di gravidanza;
- devono essere forniti consigli appropriati su metodi contraccettivi efficaci e deve essere iniziata una contraccezione efficace;
- Avvertenze sulla possibile perdita di efficacia dei contraccettivi orali a causa di diarrea o vomito e necessità di contraccezione aggiuntiva fino a 7 giorni dopo la risoluzione dei sintomi.
- Le donne devono avvertire immediatamente il medico se sospettano che sia in corso una gravidanza

#### Interazioni tra farmaci

- Informazioni sulle interazioni con inibitori e induttori del CYP3A4, anticoagulanti cumarinici, statine, substrati della P-gp, contraccettivi orali, sequestranti degli acidi biliari e succo di pompelmo.
- Importanza dell'integrazione di acidi grassi e vitamine solubili.
- La compliance al regime di assunzione deve essere verificata ad appuntamenti regolari programmati in cui ne deve essere enfatizzata l'importanza.

#### **Materiale educativo per i pazienti**

Informazioni sul fatto che il materiale educativo per i pazienti incluso nel pacchetto per il prescrittore può essere usato per fornire consigli ai pazienti.

Una copia della brochure per il paziente e la scheda di allerta paziente devono essere fornite a tutti i pazienti che iniziano un trattamento con Lojuxta.

I pazienti devono essere informati della necessità di portare con sé la scheda di allerta paziente e di mostrarla a tutti i medici che li curano.

#### Registro mondiale osservazionale di valutazione su lomitapide (LOWER – Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry)

Informazioni sull'esistenza e sull'importanza del registro, che ha lo scopo di raccogliere sistematicamente informazioni sugli esiti di sicurezza ed efficacia dei pazienti trattati con lomitapide. I prescrittori sono incoraggiati ad arruolare tutti i pazienti trattati con Lojuxta in un registro globale.

#### **Brochure per il paziente**

La brochure per il paziente deve contenere i seguenti elementi principali:

- non prendere Lojuxta se il paziente ha problemi epatici o test epatici alterati non spiegabili;
- informazione che lomitapide può causare problemi epatici;
- necessità di informare il medico se hanno avuto problemi epatici in passato;
- necessità di informare il medico di altri medicinali che stanno assumendo in quanto si deve prestare particolare attenzione se vengono assunti contemporaneamente altri medicinali che possono causare problemi epatici;
- sintomi di malattia epatica per i quali il paziente deve consultare un medico;
- una spiegazione dei tipi di test richiesti (diagnostica per immagini e analisi del sangue) per verificare la funzione epatica e dell'importanza che siano effettuati regolarmente;
- informazione che lomitapide ha mostrato effetti teratogeni in studi preclinici e non deve quindi essere assunto durante la gravidanza o da pazienti che cerchino una gravidanza;
- le donne in età fertile devono utilizzare metodi adeguati di controllo delle nascite e avvertire immediatamente il medico se sospettano una gravidanza;
- Lojuxta può causare diarrea e vomito e, in questo caso, le pazienti che usano contraccettivi orali devono impiegare metodi contraccettivi aggiuntivi per 7 giorni dopo la risoluzione dei sintomi;
- informazioni sulle interazioni con inibitori e induttori del CYP3A4, anticoagulanti cumarinici, statine, substrati della P-gp, contraccettivi orali, sequestranti degli acidi biliari;
- necessità di evitare il consumo di alcol;
- necessità di non bere succo di pompelmo;
- importanza dell'integrazione di acidi grassi e vitamine liposolubili (vitamina E);
- informazioni sull'importanza di seguire una dieta a basso contenuto di grassi (dieta nella quale

- meno del 20% dell'energia sia fornita dai grassi);
- informazioni sull'assunzione di Lojuxta con acqua al momento di coricarsi e almeno 2 ore dopo il pasto serale, senza assumere cibo.
- informazioni sull'esistenza e l'importanza del registro di valutazione mondiale osservazionale su lomitapide, che ha lo scopo di raccogliere sistematicamente informazioni sugli esiti di sicurezza ed efficacia dei pazienti trattati con lomitapide.

### Scheda di allerta paziente

Lo scopo della scheda di allerta paziente è informare gli operatori sanitari di possibili interazioni tra farmaci prima che prescrivano eventuali medicinali aggiuntivi. Ai pazienti verrà detto di portare con sé questa scheda e di mostrarla a tutti i medici che li curano.

Questa scheda fornirà informazioni sulle interazioni con:

- inibitori del CYP 3A4
  - induttori del CYP 3A4
  - anticoagulanti cumarinici
  - statine
  - substrati della P-gp
  - contraccettivi orali contenenti estrogeni
- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES) non interventistico: al fine di valutare l'effetto del trattamento con lomitapide su eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio multicentrico osservazionale in aperto, retrospettivo e prospettico, a lungo termine su pazienti UE con ipercolesterolemia familiare omozigote.	30 giugno 2027

### E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Registro LOWER – Studio osservazionale prospettico a lungo termine per la raccolta sistematica di informazioni sugli outcome di sicurezza ed efficacia in pazienti trattati con lomitapide e per valutare la comparsa e gli esiti della gravidanza in donne in età fertile trattate con lomitapide che decidano di continuare la gravidanza in seguito a consulto con un teratologo. Il richiedente deve allestire uno studio prospettico osservazionale a lungo termine per raccogliere sistematicamente informazioni sugli esiti di sicurezza ed efficacia dei pazienti trattati con lomitapide.	Un rapporto annuale sarà presentato al momento della rivalutazione annuale

Descrizione	Tempistica
<p>Gli obiettivi dello studio sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valutare la comparsa nei pazienti trattati con lomitapide di: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eventi epatici</li> <li>○ Eventi gastrointestinali</li> <li>○ Tumori dell'intestino tenue, del fegato, del colon-retto e del pancreas</li> <li>○ Eventi associati a coagulopatia</li> <li>○ Eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE)</li> <li>○ Morte, inclusa la causa di morte</li> </ul> </li> <li>• Valutare la comparsa e gli esiti della gravidanza in donne in età fertile trattate con lomitapide che decidano di continuare la gravidanza in seguito a consulto con un teratologo. L'outcome di interesse primario è rappresentato da anomalie congenite maggiori.</li> <li>• Valutare l'efficacia a lungo termine di lomitapide nel mantenere il controllo dei livelli di lipidi sierici nella pratica clinica.</li> <li>• Valutare se i prescrittori di lomitapide stiano seguendo le raccomandazioni relative allo screening e al monitoraggio, come indicato nelle informazioni sul prodotto e nei materiali educazionali.</li> </ul>	

Agenzia Italiana del Farmaco