

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lojuxta 2 mg Hartkapseln
Lojuxta 5 mg Hartkapseln
Lojuxta 10 mg Hartkapseln
Lojuxta 20 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lojuxta 2 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Lomitapidmesilat entsprechend 2 mg Lomitapid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 148,89 mg Lactose (als Monohydrat) (siehe Abschnitt 4.4).

Lojuxta 5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Lomitapidmesilat entsprechend 5 mg Lomitapid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 70,12 mg Lactose (als Monohydrat) (siehe Abschnitt 4.4).

Lojuxta 10 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Lomitapidmesilat entsprechend 10 mg Lomitapid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 140,23 mg Lactose (als Monohydrat) (siehe Abschnitt 4.4).

Lojuxta 20 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Lomitapidmesilat entsprechend 20 mg Lomitapid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 129,89 mg Lactose (als Monohydrat) (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Lojuxta 2 mg Hartkapseln

Bei der Kapsel handelt es sich um eine Hartkapsel mit einer Länge von 19,4 mm, mit grauem Oberteil/grauem Unterteil, mit dem Aufdruck „2 mg“ auf dem Unterteil und „A733“ auf dem Oberteil in schwarzer Tinte.

Lojuxta 5 mg Hartkapseln

Bei der Kapsel handelt es sich um eine Hartkapsel mit einer Länge von 19,4 mm, mit orangefarbenem Oberteil/orangefarbenem Unterteil, mit dem Aufdruck „5 mg“ auf dem Unterteil und „A733“ auf dem Oberteil in schwarzer Tinte.

Lojuxta 10 mg Hartkapseln

Bei der Kapsel handelt es sich um eine Hartkapsel mit einer Länge von 19,4 mm, mit orangefarbenem Oberteil/weißem Unterteil, mit dem Aufdruck „10 mg“ auf dem Unterteil und „A733“ auf dem Oberteil in schwarzer Tinte.

Lojuxta 20 mg Hartkapseln

Bei der Kapsel handelt es sich um eine Hartkapsel mit einer Länge von 19,4 mm, mit weißem Oberteil/weißem Unterteil, mit dem Aufdruck „20 mg“ auf dem Unterteil und „A733“ auf dem Oberteil in schwarzer Tinte.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lojuxta wird begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne Low-Density-Lipoprotein-Apherese (LDL-Apherese) angewendet zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 5 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).

Die Diagnose HoFH sollte, wenn möglich, genetisch bestätigt werden. Andere Formen primärer Hyperlipoproteinämien sowie sekundäre Ursachen von Hypercholesterinämien (z. B. nephrotisches Syndrom oder Hypothyreose) müssen ausgeschlossen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Lojuxta sollte von einem in der Behandlung von Lipidstörungen erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Anfangsdosis für erwachsene Patienten beträgt 5 mg einmal täglich. Nach 2 Wochen kann die Dosis entsprechend dem Ansprechen des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDLC)-Wertes bei einer akzeptablen Sicherheit und Verträglichkeit auf 10 mg und danach in Mindestabständen von 4 Wochen auf 20 mg, 40 mg und die empfohlene Höchstdosis von 60 mg erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Pädiatrische Patienten (von 5 bis 10 Jahren)

Die empfohlene Anfangsdosis für Kinder in einem Alter zwischen 5 und 10 Jahren beträgt 2 mg einmal täglich. Nach 8 Wochen kann die Dosis entsprechend dem LDL-C-Ansprechen bei einer akzeptablen Sicherheit und Verträglichkeit auf 5 mg und danach in Mindestabständen von 4 Wochen auf 10 mg und die empfohlene Höchstdosis von 20 mg erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Dosis kann, sofern Sicherheit und Verträglichkeit dies zulassen, nach einer Mindestbehandlungsdauer von 6 Monaten seit Behandlungsbeginn weiter auf 30 mg erhöht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Pädiatrische Patienten (von 11 bis 15 Jahren)

Die empfohlene Anfangsdosis für Kinder und Jugendliche in einem Alter zwischen 11 und 15 Jahren beträgt 2 mg einmal täglich. Nach 4 Wochen kann die Dosis entsprechend dem LDL-C-Ansprechen bei einer akzeptablen Sicherheit und Verträglichkeit auf 5 mg und danach in Mindestabständen von 4 Wochen auf 10 mg, 20 mg und die empfohlene Höchstdosis von 40 mg erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Pädiatrische Patienten (von 16 bis 17 Jahren)

Die empfohlene Anfangsdosis für Jugendliche in einem Alter zwischen 16 und 17 Jahren beträgt 5 mg einmal täglich. Nach 4 Wochen kann die Dosis entsprechend dem LDL-C-Ansprechen bei einer akzeptablen Sicherheit und Verträglichkeit auf 10 mg und danach in Mindestabständen von 4 Wochen auf 20 mg und die empfohlene Höchstdosis von 40 mg erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die empfohlene Anfangsdosis, Zeitpunkte und Abstände der Dosiserhöhung für pädiatrische Patienten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1 Anfangsdosis und Dosiserhöhung von Lomitapid bei pädiatrischen Patienten nach Altersgruppe

Lomitapid-Dosis (mg)	Tag 1	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Maximal empfohlene Dosis
5 bis 10 Jahre	2	2	5	10	20	20*
11 bis 15 Jahre	2	5	10	20	40	40
16 bis 17 Jahre	5	10	20	40	40	40

*Falls nach 6-monatiger Behandlungsdauer kein ausreichendes klinisches Ansprechen eintritt, kann der Arzt, sofern Sicherheit und Verträglichkeit dies zulassen, eine Dosiserhöhung auf 30 mg/Tag in Erwägung ziehen.

Erwachsene und pädiatrische Patienten (von 5 bis 17 Jahren)

Die Dosis sollte schrittweise erhöht werden, um die Inzidenz und Schwere gastrointestinaler Nebenwirkungen und erhöhter Amino-transferasen zu minimieren. Bei Kindern und Jugendlichen kann die Lomitapid-Dosis beim Übergang in die nächste Alterskategorie auf die maximal empfohlene Dosis für die neue Alterskategorie erhöht werden. Vorsicht ist geboten bei Kindern und Jugendlichen mit niedrigem Körpergewicht oder geringer Körpergröße für ihr Alter (< 15 kg bzw. Body-Mass-Index [BMI] und Körpergröße < 10. Perzentile gemäß den Gewichts- und Wachstumskurven der Weltgesundheitsorganisation [WHO] für Jungen und Mädchen im Alter von 5 bis 19 Jahren).

Das Auftreten und die Schwere gastrointestinaler Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Lomitapid werden durch die Einhaltung einer fettarmen Diät reduziert. Die Patienten sollten vor Beginn der Behandlung eine Diät beginnen, bei der weniger als 20 % der Energie aus Fett stammen, und diese Diät während der Behandlung fortsetzen. Es sollte eine Diätberatung stattfinden.

Die Patienten sollten den Konsum von Grapefruitsaft und Alkohol vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Bei Patienten mit einer stabilen Erhaltungsdosis von Lomitapid, die Atorvastatin erhalten, sollte entweder:

- ein zeitlicher Abstand von 12 Stunden zwischen den Arzneimitteldosen eingehalten werden

ODER

- die Dosis von Lomitapid halbiert werden. Erwachsene Patienten mit einer Dosis von 5 mg sollten bei 5 mg bleiben. Pädiatrische Patienten mit einer Dosis von 2 mg sollten bei 2 mg bleiben.

Eine vorsichtige Titrierung kann danach gemäß dem LDL-C-Ansprechen und der Sicherheit/Verträglichkeit in Erwägung gezogen werden. Nach dem Absetzen von Atorvastatin sollte die Dosis von Lomitapid gemäß dem LDL-C-Ansprechen und der Sicherheit/Verträglichkeit auftitriert werden.

Bei Patienten mit einer stabilen Erhaltungsdosis von Lomitapid, die einen anderen schwachen Cytochroms P450 (CYP3A4)-Hemmer erhalten, ist ein zeitlicher Abstand von 12 Stunden zwischen den Arzneimitteldosen (von Lomitapid und dem schwachen CYP3A4-Hemmer) einzuhalten. Zusätzliche Vorsicht ist geboten, wenn mehr als ein schwacher CYP3A4-Hemmer zusammen mit Lomitapid gegeben wird. Es sollte in Erwägung gezogen werden, die Höchstdosis von Lomitapid gemäß dem gewünschten LDL-C-Ansprechen zu begrenzen.

Basierend auf Beobachtungen erniedrigter essentieller Fettsäure- und Vitamin-E-Spiegel in klinischen Studien sollten die Patienten während der gesamten Behandlung mit Lojuxta (siehe Abschnitt 4.4) täglich Nahrungsergänzungsmittel einnehmen, die 400 Internationale Einheiten (IE) Vitamin E (für Erwachsene und Kinder ab 9 Jahren) bzw. 200 IE Vitamin E (für Kinder zwischen 5 und 8 Jahren), etwa 200 mg Linolsäure, 110 mg Eicosapentaensäure (EPA), 210 mg Alpha-Linolensäure (ALA) und 80 mg Docosahexaensäure (DHA) pro Tag enthalten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit Lomitapid bei Patienten über 65 Jahren vor. Daher ist bei diesen Patienten besondere Vorsicht geboten.

Da das empfohlene Dosierungsschema beinhaltet, mit der niedrigsten Dosis zu beginnen und die Dosis vorsichtig gemäß der individuellen Verträglichkeit des Patienten zu erhöhen, wird keine Dosisanpassung bei älteren Patienten empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Lomitapid ist bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Beeinträchtigung der Leber, einschließlich Patienten mit ungeklärten fortbestehenden anomalen Leberfunktionswerten, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Erwachsene Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Leber (Child-Pugh A) sollten eine Dosis von 40 mg pro Tag nicht überschreiten. Pädiatrische Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Leber (Child-Pugh A) sollten die folgenden Tagesdosen von Lomitapid nicht überschreiten: Kinder zwischen 5 und 10 Jahren sollten 10 mg pro Tag nicht überschreiten; Kinder und Jugendliche zwischen 11 und 17 Jahren sollten 20 mg pro Tag nicht überschreiten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei erwachsenen Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz sollte eine Dosis von 40 mg pro Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.2). Bei pädiatrischen Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz sollten die folgenden Tagesdosen von Lomitapid nicht überschritten werden: Kinder zwischen 5 und 10 Jahren sollten 10 mg pro Tag nicht überschreiten; Kinder und Jugendliche zwischen 11 und 17 Jahren sollten 20 mg pro Tag nicht überschreiten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lomitapid bei Kindern im Alter von unter 5 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Einnahme zusammen mit Nahrung kann die Exposition gegenüber Lomitapid erhöhen. Die Einnahme sollte auf nüchternen Magen mit einem Glas Wasser erfolgen, mindestens 2 Stunden nach der Abendmahlzeit, da der Fettgehalt einer kürzlich eingenommenen Mahlzeit die gastrointestinale Verträglichkeit beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 4.4). Kann der Patient die Kapsel(n) nicht im Ganzen schlucken, kann (können) die Kapsel(n) geöffnet und der Inhalt auf eine kleine Menge (1 Esslöffel) Apfelmus oder Bananenpüree gestreut werden, die im Wesentlichen fettfrei sind.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Beeinträchtigung der Leber sowie Patienten mit ungeklärten fortbestehenden anomalen Leberfunktionswerten (siehe Abschnitt 4.2).
- Patienten mit bekannter signifikanter oder chronischer Darmerkrankung wie einer entzündlichen Darmerkrankung oder Malabsorption.
- gleichzeitige Anwendung von > 40 mg Simvastatin (siehe Abschnitt 4.5).
- gleichzeitige Anwendung von Lojuxta zusammen mit starken oder mittelstarken CYP3A4-Hemmern (z. B. Azol-Antimykotika wie Itraconazol, Fluconazol, Ketoconazol, Voriconazol oder Posaconazol; Makrolidantibiotika wie Erythromycin oder Clarithromycin; Antibiotika aus der Gruppe der Ketolide wie Telithromycin; HIV-(Humanes-Immundefizienz-Virus-)Protease-Hemmer; die Kalziumkanalblocker Diltiazem und Verapamil sowie das Antiarrhythmikum Dronedaron [siehe Abschnitt 4.5]).
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberenzymanomalien

Lomitapid kann zu Erhöhungen der Leberenzyme Alaninaminotransferase [ALT] und der Aspartataminotransferase [AST] sowie zu Steatosis hepatis führen (siehe Abschnitt 5.1). Es traten keine klinisch bedeutsamen Erhöhungen des Serum-Bilirubins, der International Normalised Ratio (INR) oder der alkalischen Phosphatase als Begleiterscheinung, noch im Nachhinein auf. Inwieweit eine Lomitapid-assoziierte Steatosis hepatis die Erhöhungen der Aminotransferasen fördert, ist unbekannt. Veränderungen der Leberenzymwerte können jederzeit während der Behandlung auftreten.

Obwohl keine Fälle von hepatischer Dysfunktion (erhöhte Aminotransferasen zusammen mit einem Anstieg der Bilirubinwerte oder der INR) oder Leberversagen berichtet wurden, bestehen Bedenken, dass Lomitapid eine Steatohepatitis induzieren könnte, die im Verlauf mehrerer Jahre zu einer Leberzirrhose fortschreiten könnte. Es ist aufgrund der Größe und Dauer der klinischen Studien zur Unterstützung der Sicherheit und Wirksamkeit von Lomitapid bei HoFH unwahrscheinlich, dass man dieses unerwünschte Ergebnis in diesen Studien festgestellt hätte.

Überwachung der Leberfunktionswerte

Vor Beginn der Behandlung mit Lojuxta sollten die Werte für ALT, AST, alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin, Gamma-Glutamyltransferase (Gamma-GT) und Serumalbumin gemessen werden. Das Arzneimittel ist bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Beeinträchtigung der Leber und Patienten mit ungeklärten fortbestehenden anomalen Leberfunktionswerten kontraindiziert. Wenn die Ausgangsleberwerte Anomalien zeigen, sollte in Erwägung gezogen werden, die Behandlung mit dem Arzneimittel erst einzuleiten, nachdem eine angemessene Untersuchung durch einen Hepatologen durchgeführt wurde und die abnormalen Ausgangswerte geklärt wurden oder sich zurückgebildet haben.

Während des ersten Jahres sollten vor jeder Dosiserhöhung oder monatlich, je nachdem, was zuerst eintritt, Leberuntersuchungen durchgeführt werden (mindestens ALT und AST). Nach dem ersten Jahr sollten diese Untersuchungen mindestens alle 3 Monate und vor jeder Dosiserhöhung durchgeführt werden. Die Dosis von Lomitapid sollte gesenkt werden, wenn erhöhte Aminotransferasen festgestellt werden, und die Behandlung sollte bei persistierenden oder klinisch signifikanten Erhöhungen abgebrochen werden (siehe Tabelle 2).

Dosisänderung auf Grundlage erhöhter hepatischer Aminotransferasen

Tabelle 2 fasst die Empfehlungen für Dosisanpassungen und die Überwachung bei Patienten zusammen, die während der Therapie mit Lojuxta erhöhte Aminotransferasen entwickeln.

Tabelle 2: Dosisanpassung und Überwachung bei Patienten mit erhöhten Aminotransferasen

ALT oder AST	Empfehlungen zu Behandlung und Überwachung*
≥ 3x und < 5x oberer Normwert (Upper Limit of Normal, ULN)	<ul style="list-style-type: none"> Die Erhöhung sollte mit einer erneuten Messung innerhalb einer Woche bestätigt werden. Bei Bestätigung sollte die Dosis gesenkt und zusätzliche Leberuntersuchungen durchgeführt werden, wenn diese nicht bereits stattgefunden haben (wie alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin und INR). Die Untersuchungen sollten wöchentlich wiederholt und die Behandlung unterbrochen werden, wenn Zeichen einer anomalen Leberfunktion auftreten (Anstiege der Bilirubinwerte oder der INR), die Aminotransferasespiegel auf über 5x ULN ansteigen oder die Aminotransferasespiegel innerhalb von etwa 4 Wochen nicht auf unter 3x ULN fallen. Patienten mit persistierenden Erhöhungen der Aminotransferasewerte von > 3x ULN sollten zur weiteren Untersuchung an einen Hepatologen überwiesen werden. Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Lojuxta nach Rückbildung der Aminotransferasespiegel auf < 3x ULN sollte eine Dosisreduzierung in Erwägung gezogen und häufiger Leberuntersuchungen durchgeführt werden.
≥ 5x ULN	<ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung sollte unterbrochen und zusätzliche Leberuntersuchungen durchgeführt werden, wenn diese nicht bereits stattgefunden haben (wie alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin und INR). Wenn die Aminotransferasespiegel innerhalb von etwa 4 Wochen nicht auf unter 3x ULN fallen, sollte der Patient zur weiteren Untersuchung an einen Hepatologen überwiesen werden. Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Lojuxta nach Rückbildung der Aminotransferasespiegel auf < 3x ULN sollte die Dosis gesenkt und häufiger Leberuntersuchungen durchgeführt werden.

*Empfehlungen basierend auf einem alters- und geschlechtergerechten oberen Normwert von etwa 30-40 IE/l.

Wenn die Erhöhungen der Aminotransferasen mit klinischen Symptomen einer Leberschädigung (wie Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Fieber, Gelbsucht, Lethargie, grippeartige Symptome), Anstieg der Bilirubinwerte auf $\geq 2x$ ULN oder einer aktiven Lebererkrankung einhergehen, sollte die Behandlung mit Lojuxta abgebrochen und der Patient zur weiteren Untersuchung an einen Hepatologen überwiesen werden.

Eine erneute Einleitung der Therapie kann in Erwägung gezogen werden, wenn angenommen wird, dass der Nutzen gegenüber den Risiken, die mit einer potenziellen Lebererkrankung assoziiert sind, überwiegt.

Steatosis hepatis und das Risiko einer progressiven Lebererkrankung

In Einklang mit dem Wirkmechanismus von Lomitapid zeigten die meisten behandelten Patienten Anstiege des Fettgehalts der Leber. In einer unverblindeten Phase-III-Studie an Erwachsenen entwickelten 18 von 23 Patienten mit HoFH eine Steatosis hepatis (Fettgehalt der Leber $> 5,56\%$), was anhand von Kernspinresonanzspektroskopie (*Nuclear Magnetic Resonance*, NMR) gemessen wurde (siehe Abschnitt 5.1). Der mediane absolute Anstieg des Leberfettgehalts betrug, gemessen anhand einer NMR-Spektroskopie, 6% nach sowohl 26 als auch 78 Behandlungswochen, ausgehend von einem Ausgangswert von 1% . In einer unverblindeten Phase-III-Studie an pädiatrischen Patienten betrug der mediane absolute Anstieg des Leberfettgehalts, gemessen anhand einer NMR-Bildgebung/Magnetresonanztomographie (MRT), nach 24 Wochen $4,4\%$ und nach 104 Wochen $3,6\%$, ausgehend von einem Ausgangswert von $3,3\%$. Steatosis hepatis ist ein Risikofaktor für eine progressive Lebererkrankung, einschließlich Steatohepatitis und Leberzirrhose. Die Langzeitfolgen einer Steatosis hepatis im Zusammenhang mit der Behandlung mit Lomitapid sind unbekannt. Klinische Daten deuten darauf hin, dass die Fettsäureanreicherung der Leber nach Absetzen der Behandlung mit Lojuxta reversibel ist. Es ist jedoch nicht bekannt, ob histologische Folgeschäden zurückbleiben, insbesondere nach Langzeitanwendung.

Überwachung in Hinblick auf Nachweise einer progressiven Lebererkrankung

Ein reguläres Screening zur Feststellung einer Steatohepatitis/Fibrose sollte unter Verwendung der folgenden Bildgebungsverfahren und Biomarkermessungen vor Behandlungsbeginn sowie einmal jährlich durchgeführt werden:

- Für pädiatrische Patienten:
 - Messung des Leberfettgehalts mittels Ultraschall oder NMR-Bildgebung/MRT
 - Gamma-GT und Serumalbumin zum Nachweis einer möglichen Leberschädigung
- Für erwachsene Patienten:
 - Bildgebungsverfahren zur Darstellung der Gewebeelastizität, z. B. Fibroscan, Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) oder Magnetresonanz-Elastografie (MR-Elastografie)
 - Gamma-GT und Serumalbumin zum Nachweis einer möglichen Leberschädigung
 - mindestens ein Marker aus jeder der folgenden Kategorien:
 - hochsensitives C-reaktives Protein (hs-CRP), Blutkörperchensenkungsrate (BKS), Fragment des CK 18, NashTest (Leberentzündung)
 - Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Panel, Fibrometer, AST/ALT-Quotient, Fibrosis-4-(Fib-4)-Score, Fibrotest (Leberfibrose)

Die Durchführung und Interpretation dieser Tests sollten in Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt und dem Hepatologen erfolgen. Bei Patienten mit Ergebnissen, die auf das Vorliegen einer Steatohepatitis oder Fibrose hindeuten, sollte eine Leberbiopsie in Erwägung gezogen werden.

Wenn ein Patient eine biopsisch nachgewiesene Steatohepatitis oder Fibrose aufweist, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis neu beurteilt und die Behandlung, falls erforderlich, abgebrochen werden.

Dehydratation

Nach Markteinführung wurde über Dehydratation und Hospitalisierung bei Patienten, die mit Lomitapid behandelt wurden, berichtet. Patienten, die mit Lomitapid behandelt werden, sollten über die potenzielle Gefahr der Dehydratation in Bezug auf gastrointestinale Nebenwirkungen und über Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Flüssigkeitsmangel informiert werden.

Gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Hemmern

Lomitapid ist offenbar ein empfindliches CYP3A4-Substrat. CYP3A4-Hemmer erhöhen die Lomitapid-Exposition, wobei starke Hemmer die Exposition um etwa das 27-Fache erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von mittelstarken oder starken CYP3A4-Hemmern zusammen mit Lojuxta ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). In den klinischen Studien zu Lomitapid entwickelte ein erwachsener Patient mit HoFH innerhalb weniger Tage nach Beginn der Behandlung mit dem starken CYP3A4-Hemmer Clarithromycin deutlich erhöhte Aminotransferasespiegel (ALT $24x$ ULN, AST $13x$ ULN). Wenn die Behandlung mit mittelstarken oder starken CYP3A4-Hemmern nicht vermeidbar ist, sollte die Einnahme von Lojuxta während dieser Behandlung unterbrochen werden.

Es ist zu erwarten, dass schwache CYP3A4-Hemmer die Lomitapid-Exposition erhöhen, wenn sie gleichzeitig eingenommen werden. Bei der Anwendung zusammen mit Atorvastatin sollte die Dosis von Lojuxta entweder in einem zeitlichen Abstand von 12 Stunden eingenommen werden oder um die Hälfte reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Dosis von Lojuxta sollte in einem zeitlichen Abstand von 12 Stunden zu einem anderen schwachen CYP3A4-Hemmer gegeben werden.

Gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren

Bei Arzneimitteln, die CYP3A4 induzieren, kann davon ausgegangen werden, dass sie die Rate und das Ausmaß der Metabolisierung von Lomitapid erhöhen. CYP3A4-Induktoren üben ihre Wirkung auf zeitabhängige Weise aus. Es kann mindestens 2 Wochen dauern, bis nach Beginn der Einnahme die maximale Wirkung erreicht wird. Im Gegenzug kann es bei deren Absetzen mindestens 2 Wochen dauern, bis die CYP3A4-Induktion abnimmt.

Man kann davon ausgehen, dass durch die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren die Wirkung von Lomitapid gesenkt wird. Jeglicher Einfluss auf die Wirksamkeit ist wahrscheinlich variabel. Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Induktoren (d. h. Aminoglutethimid, Nafcillin, nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Phenobarbital, Rifampicin, Carbamazepin, Pioglitazon, Glukokortikoide, Modafinil und Phenytoin) zusammen mit Lojuxta sollte die Möglichkeit einer Wechselwirkung, welche die Wirksamkeit beeinträchtigt, berücksichtigt werden. Die Anwendung von Johanniskraut sollte während der Einnahme von Lojuxta vermieden werden.

Es wird empfohlen, während derartiger gleichzeitiger Anwendungen häufiger LDL-C-Beurteilungen durchzuführen und eine Erhöhung der Dosis von Lomitapid in Erwägung zu ziehen, um ein Aufrechterhalten des gewünschten Wirksamkeitsniveaus sicherzustellen, wenn der CYP3A4-Induktor chronisch angewendet werden soll. Bei Absetzen eines CYP3A4-Induktors sollte die Möglichkeit eines Anstiegs der Exposition berücksichtigt werden, und unter Umständen ist eine Senkung der Dosis von Lomitapid erforderlich.

Gleichzeitige Anwendung von HMG-CoA-Reduktasehemmern („Statine“)

Lomitapid erhöht die Plasmakonzentration von Statinen. Patienten, die es zusätzlich zu einem Statin erhalten, sollten auf unerwünschte Ereignisse, die mit der Anwendung hoher Statin-Dosen assoziiert sind, überwacht werden. Statine führen gelegentlich zu Myopathie. In seltenen Fällen manifestiert sich die Myopathie als Rhabdomyolyse mit oder ohne akutem Nierenversagen aufgrund von Myoglobinurie und kann einen tödlichen Ausgang haben. Alle Patienten, die Lomitapid zusätzlich zu einem Statin erhalten, sollten über das potenziell erhöhte Risiko einer Myopathie aufgeklärt werden und aufgefordert werden, ungeklärte Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitzuteilen. Simvastatin-Dosen von > 40 mg sollten nicht zusammen mit Lojuxta gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Grapefruitsaft

Grapefruitsaft muss während der Behandlung mit Lojuxta bei der Diät gemieden werden.

Risiko supratherapeutischer oder subtherapeutischer Antikoagulation mit Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ

Lomitapid erhöht die Plasmakonzentration von Warfarin. Erhöhungen der Dosis von Lomitapid können zu einer supratherapeutischen Antikoagulation und Senkungen der Dosis zu einer subtherapeutischen Antikoagulation führen. Schwierigkeiten, die INR zu kontrollieren, führten bei einem von 5 erwachsenen Patienten, die gleichzeitig Warfarin einnahmen, zu einem frühzeitigen Austritt aus der Phase-III-Studie. Bei Patienten, die Warfarin einnehmen, sollte der INR-Wert regelmäßig überwacht werden, insbesondere nach Änderungen der Dosierung von Lomitapid. Die Warfarin-Dosis sollte der klinischen Indikation entsprechend angepasst werden.

Alkoholkonsum

Alkohol kann die Fettspiegel in der Leber erhöhen und eine Leberschädigung verursachen oder verschlimmern. In der Phase-III-Studie berichteten 3 von 4 erwachsenen Patienten mit ALT-Erhöhen von > 5x ULN über Alkoholkonsum, der die im Prüfplan empfohlenen Grenzen überschritt. Der Konsum von Alkohol wird während der Behandlung mit Lomitapid nicht empfohlen.

Hepatotoxische Mittel

Vorsicht ist geboten, wenn Lojuxta mit anderen Arzneimitteln mit bekanntem hepatotoxischem Potenzial, etwa Isotretinoin, Amiodaron, Acetaminophen (> 4 g/Tag über ≥ 3 Tage/Woche), Methotrexat, Tetrazyklinen oder Tamoxifen, angewendet wird. Die Wirkung einer gleichzeitigen Anwendung von Lomitapid zusammen mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln ist nicht bekannt. Unter Umständen ist eine häufigere Überwachung der Leberwerte erforderlich.

Verringerte Resorption von fettlöslichen Vitaminen und Fettsäuren im Serum

Aufgrund seines Wirkmechanismus im Dünndarm kann Lomitapid die Resorption fettlöslicher Nährstoffe senken. In Phase-III-Studien sowohl an erwachsenen als auch pädiatrischen Patienten erhielten die Patienten täglich Nahrungsergänzungsmittel mit Vitamin E, Linolsäure, ALA, EPA und DHA. In der Phase-III-Studie an Erwachsenen sanken die medianen Baseline-Serumspiegel von Vitamin E, ALA, Linolsäure, EPA, DHA und Arachidonsäure bis zur Woche 26 ab, hielten sich jedoch oberhalb der unteren Grenze des Referenzbereichs. Unerwünschte klinische Folgen dieser erniedrigten Spiegel waren bei einem bis zu 78 Wochen langen Behandlungszeitraum mit Lomitapid nicht zu beobachten. Mit Lojuxta behandelte Patienten sollten täglich Nahrungsergänzungsmittel, die 400 internationale Einheiten Vitamin E (für Erwachsene und Kinder ab 9 Jahren) bzw. 200 IE Vitamin E (für Kinder zwischen 5 und 8 Jahren) und etwa 200 mg Linolsäure, 210 mg ALA, 110 mg EPA und 80 mg DHA enthalten, einnehmen.

Maßnahmen zur Empfängnisverhütung bei Frauen und Jugendlichen im gebärfähigen Alter

Vor Beginn der Behandlung sollte bei Frauen und Jugendlichen im gebärfähigen Alter eine angemessene Beratung zu wirksamen Methoden zur Empfängnisverhütung stattfinden und eine wirksame Empfängnisverhütung eingeleitet werden. Patientinnen, die

östrogenbasierte orale Kontrazeptiva einnehmen, sollten über den möglichen Verlust der Wirksamkeit durch Diarrhö und/oder Erbrechen aufgeklärt werden (siehe Abschnitt 4.5). Östrogenhaltige orale Kontrazeptiva sind schwache CYP3A4-Hemmer (siehe Abschnitt 4.2).

Die Patientinnen sollten angewiesen werden, bei einer Schwangerschaft unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen und die Einnahme von Lojuxta zu beenden (siehe Abschnitt 4.6.).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Lactose

Lojuxta enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Lomitapid und sonstige Wechselwirkungen

Tabelle 3: Wechselwirkungen zwischen Lomitapid und anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel	Wirkungen auf die Lomitapidspiegel	Empfehlungen in Bezug auf die gleichzeitige Anwendung zusammen mit Lomitapid
CYP3A4-Hemmer	<p><u>Starke und mittelstarke Hemmer</u> Als Lomitapid 60 mg zusammen mit dem starken CYP3A4-Hemmer Ketoconazol 200 mg zweimal täglich angewendet wurde, erhöhte sich die Fläche unter der Kurve (AUC) von Lomitapid um etwa das 27-Fache und die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) um etwa das 15-Fache. Wechselwirkungen zwischen mittelstarken CYP3A4-Hemmern und Lomitapid wurden nicht untersucht. Mittelstarke CYP3A4-Hemmer haben voraussichtlich einen wesentlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lomitapid. Ausgehend von den Ergebnissen aus der Studie zu dem starken CYP3A4-Hemmer Ketoconazol und den historischen Daten zu dem CYP3A4-Modells substrat Midazolam ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung mittelstarker CYP3A4-Hemmer zu einer 4- bis 10-fachen Erhöhung der Lomitapid-Exposition führt.</p>	<p><u>Starke und mittelstarke Hemmer</u> Die gleichzeitige Anwendung von starken oder mittelstarken CYP3A4-Hemmern und Lojuxta ist kontraindiziert. Wenn eine Behandlung mit Azol-Antimykotika (wie Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol, Voriconazol oder Posaconazol), dem Antiarrhythmikum Dronedaron, Makrolidantibiotika (wie Erythromycin oder Clarithromycin), Antibiotika aus der Gruppe der Ketolide (wie Telithromycin), HIV-Protease-Hemmern oder den Kalziumkanalblockern Diltiazem und Verapamil nicht vermeidbar ist, sollte über die Dauer einer solchen Behandlung die Anwendung von Lojuxta unterbrochen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Grapefruitsaft ist ein mittelstarker CYP3A4-Hemmer. Es ist zu erwarten, dass er die Lomitapid-Exposition wesentlich erhöht. Patienten, die Lojuxta einnehmen, sollten den Konsum von Grapefruitsaft vermeiden.</p>
	<p><u>Schwache Hemmer</u> Es ist zu erwarten, dass schwache CYP3A4-Hemmer die Lomitapid-Exposition erhöhen, wenn sie gleichzeitig eingenommen werden. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Lomitapid 20 mg zusammen mit Atorvastatin, einem schwachen CYP3A4-Hemmer, erhöhten sich Lomitapid AUC und C_{max} um ungefähr das 2-Fache. Bei einem zeitlichen Abstand von 12 Stunden zwischen der Einnahme der Dosis von Lomitapid und Atorvastatin wurde keine klinisch bedeutsame Erhöhung der Lomitapid-Exposition beobachtet. Bei der gleichzeitigen oder 12 Stunden versetzten Anwendung von Lomitapid 20 mg und Ethinylestradiol/Norgestimat, einem schwachen CYP3A4-Hemmer, wurde keine klinisch bedeutsame Erhöhung der Lomitapid-Exposition beobachtet.</p>	

Arzneimittel	Wirkungen auf die Lomitapidspiegel	Empfehlungen in Bezug auf die gleichzeitige Anwendung zusammen mit Lomitapid
		fen. Die Wirkung einer Anwendung von mehr als einem schwachen CYP3A4-Hemmer wurde nicht untersucht. Aber es ist zu erwarten, dass die Wirkung auf die Lomitapid-Exposition größer ist als bei der gleichzeitigen Anwendung eines einzelnen CYP3A4-Hemmers zusammen mit Lomitapid. Zusätzliche Vorsicht ist geboten, wenn mehr als ein schwacher CYP3A4-Hemmer zusammen mit Lojuxta gegeben wird.
CYP3A4-Induktoren	Bei Arzneimitteln, die CYP3A4 induzieren, wird erwartet, dass sie die Rate und das Ausmaß der Metabolisierung von Lomitapid erhöhen. Folglich würde dies die Wirkung von Lomitapid senken. Jeglicher Einfluss auf die Wirksamkeit ist wahrscheinlich variabel.	Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Induktoren (d. h. Aminoglutethimid, Nafcillin, nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Phenobarbital, Rifampicin, Carbamazepin, Pioglitazon, Johanniskraut, Glukokortikoide, Modafinil und Phenytoin) zusammen mit Lojuxta sollte die Möglichkeit einer Wechselwirkung, welche die Wirksamkeit beeinträchtigt, berücksichtigt werden. Es wird empfohlen, während derartiger gleichzeitiger Anwendungen häufiger LDL-C-Beurteilungen durchzuführen und eine Erhöhung der Dosis von Lomitapid in Erwägung zu ziehen, um ein Aufrechterhalten des gewünschten Wirksamkeitsniveaus sicherzustellen, wenn der CYP3A4-Induktor chronisch angewendet werden soll.
Gallensäurebinder	Lomitapid wurde nicht auf Wechselwirkungen mit Gallensäurebindern (Harze wie Colesevelam und Colestyramin) untersucht.	Da Gallensäurebinder die Resorption oraler Arzneimittel beeinflussen können, sollten Gallensäurebinder mindestens 4 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Lojuxta eingenommen werden.

Wirkungen von Lomitapid auf andere Arzneimittel

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer („Statine“)

Lomitapid erhöht die Plasmakonzentration von Statinen. Wenn Lomitapid 60 mg im Steady-State vor Simvastatin 40 mg angewendet wurde, erhöhten sich die AUC- und C_{max}-Werte der Simvastatinsäure um 68 % bzw. 57 %. Wenn Lomitapid 60 mg im Steady-State vor Atorvastatin 20 mg angewendet wurde, erhöhten sich die AUC- und C_{max}-Werte der Atorvastatinsäure um 52 % bzw. 63 %. Wenn Lomitapid 60 mg im Steady-State vor Rosuvastatin 20 mg angewendet wurde, erhöhte sich die Zeit bis zur maximalen Konzentration (T_{max}) von Rosuvastatin von 1 auf 4 Stunden, die AUC erhöhte sich um 32 % und die C_{max} blieb unverändert. Das Risiko einer Myopathie im Zusammenhang mit Simvastatin ist dosisabhängig. Die Anwendung von Lojuxta ist bei Patienten, die mit hohen Simvastatin-Dosen (> 40 mg) behandelt werden, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Antikoagulanzen vom Coumarin-Typ

Wenn Lomitapid 60 mg im Steady-State und 6 Tage nach Warfarin 10 mg angewendet wurde, erhöhte sich der INR-Wert um das 1,26-Fache. Die AUC-Werte von R(+)-Warfarin und S(-)-Warfarin erhöhten sich um 25 % bzw. 30 %. Die C_{max} von R(+)-Warfarin und S(-)-Warfarin erhöhten sich um 14 % bzw. 15 %. Bei Patienten die Antikoagulanzen vom Coumarin-Typ (wie Warfarin) und Lojuxta gleichzeitig einnehmen, sollte vor Beginn der Behandlung mit Lojuxta der INR-Wert bestimmt und regelmäßig überwacht sowie die Dosierung der Antikoagulanzen vom Coumarin-Typ wie klinisch angezeigt angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fenofibrat, Niacin und Ezetimib

Wenn Lomitapid im Steady-State vor mikronisiertem Fenofibrat 145 mg, Niacin mit verlängerter Freisetzung 1 000 mg oder Ezetimib 10 mg angewendet wurde, wurden keine klinisch signifikanten Wirkungen auf die Exposition dieser Arzneimittel beobachtet. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Lojuxta sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Orale Kontrazeptiva

Wenn Lomitapid 50 mg im Steady-State zusammen mit östrogenbasierten oralen Kontrazeptiva angewendet wurde, wurden keine klinisch bedeutenden oder statistisch signifikanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik der Bestandteile der oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und 17-Deacetyl-Norgestimat, dem Metaboliten von Norgestimat) beobachtet. Es ist nicht zu erwarten, dass Lomitapid die Wirksamkeit östrogenbasierter oraler Kontrazeptiva direkt beeinflusst. Allerdings können Diarrhö und/oder Erbrechen die Hormonresorption senken. In Fällen protrahierter oder schwerer Diarrhö und/oder Erbrechens über mehr als 2 Tage sollten nach Abklingen der Symptome 7 Tage lang zusätzliche Maßnahmen zur Empfängnisverhütung angewendet werden.

P-Glykoprotein-(P-gp-)Substrate

Lomitapid hemmt P-gp *in vitro* und kann die Resorption von P-gp-Substraten erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Lojuxta zusammen mit P-gp-Substraten (wie Aliskiren, Ambrisentan, Colchicin, Dabigatranetexilat, Digoxin, Everolimus, Fexofenadin, Imati-

nib, Lapatinib, Maraviroc, Nilotinib, Posaconazol, Ranolazin, Saxagliptin, Sirolimus, Sitagliptin, Talinolol, Tolvaptan oder Topotecan) kann die Resorption der P-gp-Substrate erhöhen. Eine Senkung der Dosis des P-gp-Substrats sollte bei gleichzeitiger Anwendung zusammen mit Lojuxta in Erwägung gezogen werden.

In-vitro-Beurteilung von Wechselwirkungen

Lomitapid hemmt CYP3A4. Lomitapid induziert nicht die CYPs 1A2, 3A4 und 2B6 und hemmt auch nicht die CYPs 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 oder 2E1. Lomitapid ist kein P-gp-Substrat, hemmt jedoch P-gp. Lomitapid hemmt nicht das Breast Cancer Resistance Protein (BCRP).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Anwendung bei Frauen und Jugendlichen im gebärfähigen Alter

Vor Beginn der Behandlung von Frauen und Jugendlichen im gebärfähigen Alter sollte das Nichtbestehen einer Schwangerschaft bestätigt, eine angemessene Beratung zu wirksamen Methoden zur Empfängnisverhütung durchgeführt und eine wirksame Empfängnisverhütung eingeleitet werden. Patientinnen, die östrogenbasierte orale Kontrazeptiva einnehmen, sollten über den möglichen Verlust der Wirksamkeit durch Diarrhö und/oder Erbrechen aufgeklärt werden. Bis zum Abklingen der Symptome sollten zusätzliche Maßnahmen zur Empfängnisverhütung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Lojuxta ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Es liegen keine zuverlässigen Daten für seine Anwendung bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Entwicklungstoxizität aufgezeigt (Teratogenität, Embryotoxizität, siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lomitapid in die Muttermilch ausgeschieden wird. Aufgrund des Potenzials für schädliche Wirkungen beruhend auf den Befunden aus tierexperimentellen Studien mit Lomitapid (siehe Abschnitt 5.3) muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob entweder das Stillen oder die Einnahme des Arzneimittels zu unterbrechen ist, wobei die Wichtigkeit der Einnahme des Arzneimittels für die Mutter berücksichtigt werden sollte.

Fertilität

Bei männlichen und weiblichen Ratten, denen Lomitapid in systemischen Expositionen (AUC) gegeben wurde, die nach Schätzungen 4- bis 5-fach höher als beim Menschen unter der maximalen empfohlenen humantherapeutischen Dosis sind, wurden keine schädlichen Wirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lojuxta hat aufgrund möglicher Wirkungen auf das Nervensystem wie Schwindelgefühl (siehe Abschnitt 4.8) einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwersten Nebenwirkungen während der Behandlung waren Anomalien der Leber-Aminotransferasen (siehe Abschnitt 4.4).

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Erwachsenen sind gastrointestinale Effekte (93 %), in Form von Diarrhö (79 %), Übelkeit (65 %), Dyspepsie (38 %) und Erbrechen (34 %). Sonstige Reaktionen, die von mindestens 20 % der Patienten berichtet wurden, waren Abdominalschmerzen, abdominale Beschwerden, abdominelle Distension, Obstipation und Flatulenz. Gastrointestinale Nebenwirkungen traten häufiger während der Phase der Dosiserhöhung in der Studie auf und gingen zurück, nachdem bei den Patienten die höchste vertragene Dosis von Lomitapid erreicht wurde.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen schwerer Ausprägung waren Diarrhö (14 %), Erbrechen (10 %), abdominelle Distension (7 %) und erhöhte ALT-Werte (7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden gemäß MedDRA-Systemorganklasse (SOC) und nach Häufigkeit aufgeführt, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst aufgeführt sind. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In Tabelle 4 sind alle Nebenwirkungen aufgelistet, die unter den in klinischen Studien oder nach der Marktzulassung behandelten erwachsenen und pädiatrischen HoFH-Patienten berichtet wurden.

Tabelle 4: Häufigkeit von Nebenwirkung bei Patienten mit HoFH

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Gastroenteritis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit*
	Nicht bekannt	Dehydratation

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindelgefühl Kopfschmerz Migräne
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö* Übelkeit* Erbrechen* Abdominale Beschwerden Dyspepsie Abdominale Schmerzen* Schmerzen im Oberbauch* Flatulenz* Abdominelle Distension Obstipation
	Häufig	Gastritis Tenesmus ani Aerophagie Stuhldrang Aufstoßen Häufige Darmentleerungen* Magenerweiterung Erkrankung des Magens Gastroösophageale Refluxerkrankung Haemorrhoidalblutung Regurgitation
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Alaninaminotransferase erhöht* Aspartataminotransferase erhöht*
	Häufig	Transaminasen erhöht* Steatosis hepatis* Lebertoxizität Hepatomegalie* Alkalische Phosphatase im Blut erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ekchymose Papeln Erythematöser Hautausschlag Xanthom
	Nicht bekannt	Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Nicht bekannt	Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort	Häufig	Ermüdung
Untersuchungen	Sehr häufig	Gewicht erniedrigt
	Häufig	International Normalised Ratio erhöht Kalium im Blut erniedrigt Carotin erniedrigt International Normalised Ratio anomal Prothrombinzeit verlängert Vitamin E erniedrigt Vitamin K erniedrigt

* Die Nebenwirkung trat bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten auf. Alle anderen Nebenwirkungen traten ausschließlich bei erwachsenen Patienten auf.

In Tabelle 5 sind alle Nebenwirkungen aufgelistet, die bei Patienten aus Phase-II- Studien berichtet wurden, in denen Patienten mit erhöhtem LDL-C (nicht HoFH) mit Lomitapid als Monotherapie behandelt wurden (N = 291).

Tabelle 5: Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Patienten mit erhöhtem LDL-C

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Gastroenteritis Gastrointestinale Infektion Grippe Nasopharyngitis Sinusitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Anämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit
	Gelegentlich	Dehydratation Appetitsteigerung
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Parästhesie Somnolenz
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Schwellung des Auges
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Vertigo
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Läsion des Pharynx Hustensyndrom der oberen Atemwege
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö Übelkeit Flatulenz
	Häufig	Schmerzen im Oberbauch Abdominelle Distension Abdominale Schmerzen Erbrechen Abdominale Beschwerden Dyspepsie Aufstoßen Schmerzen im Unterbauch Häufige Darmentleerungen
	Gelegentlich	Mundtrockenheit Harter Stuhl Gastroösophageale Refluxerkrankung Abdominaler Druckschmerz Epigastrische Beschwerden Magenerweiterung Hämatemesis Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt Refluxösophagitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Alaninaminotransferase erhöht Aspartataminotransferase erhöht Leberenzym erhöht
	Gelegentlich	Hepatomegalie Gamma-Glutamyltransferase erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Blasen Trockene Haut Hyperhidrosis
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen	Häufig	Muskelspasmen
	Gelegentlich	Arthralgie Myalgie Schmerzen in einer Extremität Gelenkschwellung Muskelzucken
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Hämaturie

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort	Häufig	Ermüdung Asthenie
	Gelegentlich	Brustschmerzen Schüttelfrost Frühzeitige Sättigung Gangstörung Unwohlsein Fieber
Untersuchungen	Häufig	Neutrophilenzahl erniedrigt Leukozytenzahl erniedrigt
	Gelegentlich	Gewicht erniedrigt Bilirubin im Blut erhöht Neutrophilenprozentzahl erhöht Proteinurie Prothrombinzeit verlängert Lungenfunktionswerte anomal Leukozytenzahl erhöht

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lomitapid ist bei Kindern und Jugendlichen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) im Alter von 5 bis 17 Jahren erwiesen. In einer Phase-III-Studie wurden 43 Patienten mit Lomitapid behandelt (siehe Abschnitt 5.1). Es traten keine neuen Sicherheitsbedenken auf. Gastrointestinale Ereignisse waren bei den pädiatrischen Patienten seltener und weniger schwerwiegend. Es wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen der Serum-Östradiol- oder -Testosteronwerte berichtet, und die Anstiege lagen im zu erwartenden Entwicklungsbereich (siehe Abschnitt 5.3).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezielle Therapie bei einer Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient symptomatisch zu behandeln, bei Bedarf sind unterstützende Maßnahmen einzuleiten. Die Leberwerte sollten überwacht werden. Eine Hämodialyse ist wenig zielführend, da Lomitapid stark proteingebunden ist.

Bei Nagetieren wurden orale Einzeldosen von Lomitapid, die ≥ 600 Mal höher als die empfohlene Höchstdosis beim Menschen (1 mg/kg) waren, gut vertragen. Die in klinischen Studien bei Probanden angewendete Höchstdosis betrug 200 mg als Einzeldosis. Es traten keine Nebenwirkungen auf.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen. ATC-Code: C10AX12.

Wirkmechanismus

Lomitapid ist ein selektiver Hemmer des mikrosomalen Transfer-Proteins (MTP), ein intrazelluläres Lipid-Transfer-Protein, das im Lumen des endoplasmatischen Retikulums vorkommt und für die Bindung und den Transport einzelner Lipidmoleküle zwischen Membranen verantwortlich ist. MTP spielt eine wichtige Rolle bei der Zusammensetzung Apo-B-haltiger Lipoproteine in der Leber und im Darm. Die Hemmung des MTP senkt die Sekretion von Lipoproteinen und die zirkulierenden Konzentrationen von Lipiden, die von Lipoproteinen transportiert werden, einschließlich Cholesterin und Triglyzeriden (TG).

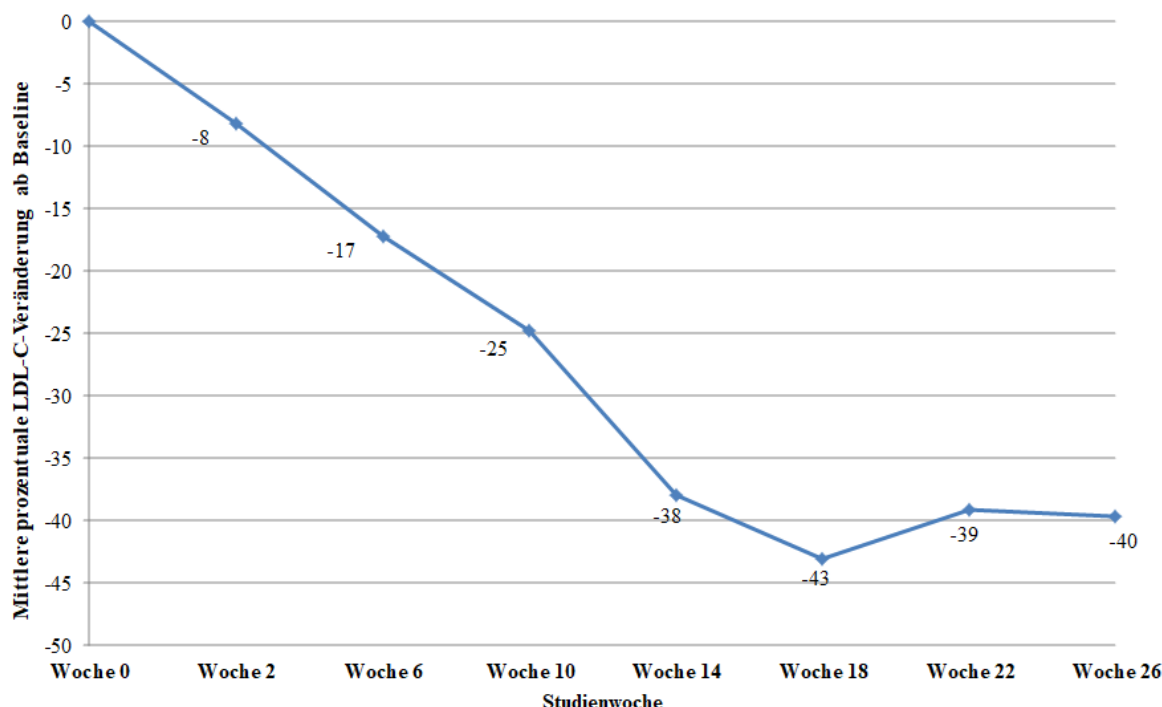
Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer einarmigen, unverblindeten Studie (UP1002/AEGR-733-005) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Lomitapid bei Anwendung zusammen mit einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Therapien bei Erwachsenen mit HoFH bewertet. Die Patienten wurden angewiesen, ab 6 Wochen vor Beginn der Behandlung bis einschließlich mindestens Woche 26 eine fettarme Diät

(< 20 % der Kalorien von Fett stammend) und ihre bei Eintritt in die Studie bestehenden lipidsenkenden Therapien, einschließlich ggf. Apherese, einzuhalten. Die Lomitapid-Dosis wurde von 5 mg schrittweise auf eine individuell bestimmte höchste vertragene Dosis von bis zu 60 mg erhöht. Nach Woche 26 führten die Patienten die Einnahme von Lomitapid zur Bestimmung der Wirkungen in einer Langzeitbehandlung fort, durften jedoch die vorbestehenden lipidsenkenden Therapien ändern. Die Studie umfasste insgesamt 78 Behandlungswochen.

29 Patienten wurden in die Studie aufgenommen, von denen 23 Woche 78 abschlossen. Es wurden 16 Männer (55 %) und 13 Frauen (45 %) mit einem mittleren Alter von 30,7 Jahren (Bereich: 18-55 Jahre) eingeschlossen. Die mittlere Lomitapid-Dosis betrug 45 mg in Woche 26 und 40 mg in Woche 78. In Woche 26 betrug die mittlere prozentuale LDL-C-Veränderung im Vergleich zu den LDL-C-Ausgangswerten in der Intent-to-Treat-Population (ITT-Population) 40 % (p< 0,001). Die mittlere prozentuale Veränderung ausgehend von der Baseline bis einschließlich Woche 26 anhand des letzten beobachteten Werts (LOCF) für jede Beurteilung ist in Abbildung 1 aufgeführt.

Abbildung 1: Mittlere prozentuale LDL-C-Veränderung ab Baseline in der Hauptwirksamkeitsstudie UP1002/AEGR-733-005 bis einschließlich Woche 26 (der primäre Endpunkt) anhand des LOCF für jede Beurteilung (N = 29)



Veränderungen bei den Lipiden und Lipoproteinen bis einschließlich Woche 26 und Woche 78 der Lomitapid-Behandlung sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Absolute Werte und prozentuale Veränderungen ab der Baseline bis Woche 26 und 78 bei den Lipiden und Lipoproteinen (Hauptwirksamkeitsstudie UP1002/AEGR-733-005)

Parameter (Einheiten)	Baseline	Woche 26/LOCF (N = 29)			Woche 78 (N = 23)		
	Mittel (SA)	Mittel (SA)	Veränderung in %	p-Wert ^b	Mittel (SA)	Veränderung in %	p-Wert ^b
LDL-C, direkt (mg/dl)	336 (114)	190 (104)	-40	< 0,001	210 (132)	-38	< 0,001
Gesamtcholesterin (GC) (mg/dl)	430 (135)	258 (118)	-36	< 0,001	281 (149)	-35	< 0,001
Apolipoprotein B (Apo B) (mg/dl)	259 (80)	148 (74)	-39	< 0,001	151 (89)	-43	< 0,001
Triglyzeride (TG) (mg/dl) ^a	92	57	-45	0,009	59	-42	0,012
Non High Density Lipoprotein Cholesterol (Non-HDL-C) (mg/dl)	386 (132)	217 (113)	-40	< 0,001	239 (146)	-39	< 0,001
Very Low Density Lipoprotein Cholesterol (VLDL-C) (mg/dl)	21 (10)	13 (9)	-29	0,012	16 (15)	-31	0,013
Lipoprotein (a) (Lp(a)) (nmol/l) ^a	66	61	-13	0,094	72	-4	< 0,842
High Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) (mg/dl)	44 (11)	41 (13)	-7	0,072	43 (12)	-4,6	0,246

^a Median für TG und Lp(a). Der p-Wert basiert auf der mittleren prozentualen Veränderung

^b p-Wert der mittleren prozentualen Veränderung ab der Baseline basierend auf einem T-Test für gepaarte Stichproben

Sowohl in Woche 26 als auch Woche 78 zeigten sich signifikante Senkungen von LDL-C, GC, Apo B, TG, Non-HDL-C und VLDL-C. Die Veränderungen des HDL-C zeigten in Woche 26 eine abfallende Tendenz, und bis Woche 78 stiegen die HDL-C-Spiegel wieder auf die Ausgangswerte an.

Die Wirkung von Lojuxta auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde nicht bestimmt.

Bei Beginn der Behandlung erhielten 93 % ein Statin, 76 % Ezetimib, 10 % Niacin, 3 % einen Gallensäurebinder und 62 % Apherese. 15 von 23 Patienten (65 %) reduzierten bis Woche 78 ihre lipidsenkende Behandlung, einschließlich geplanter und ungeplanter Dosisreduzierungen/Unterbrechungen. Bei 3 von 13 mit Apherese behandelten Patienten wurde die Apherese in Woche 26 abgesetzt und bei 3 Patienten die Häufigkeit unter Aufrechterhaltung niedriger LDL-C-Spiegel bis einschließlich Woche 78 gesenkt. Der klinische Nutzen der Senkungen der vorbestehenden lipidsenkenden Therapien, einschließlich Apherese, ist nicht gesichert.

Von den 23 Patienten, die Woche 78 abschlossen, wiesen 19 (83 %) LDL-C-Senkungen von ≥ 25 % auf, wobei zu diesem Zeitpunkt 8 (35 %) LDL-C-Spiegel von < 100 mg/dl hatten und 1 einen LDL-C-Spiegel von < 70 mg/dl hatte.

In dieser Studie zeigten 10 Patienten Erhöhungen der AST- und/oder ALT-Werte von $> 3 \times$ ULN (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Höchste Ergebnisse der Leberfunktionstests nach der ersten Dosis (Hauptwirksamkeitsstudie UP1002/AEGR-733-005)

Parameter/Anomalie	N (%)
ALT	
Anzahl der Patienten mit Beurteilungen	29
> 3 bis $\leq 5 \times$ ULN	6 (20,7)
> 5 bis $\leq 10 \times$ ULN	3 (10,3)
> 10 bis $\leq 20 \times$ ULN	1 (3,4)
> 20 \times ULN	0
AST	
Anzahl der Patienten mit Beurteilungen	29
> 3 bis $\leq 5 \times$ ULN	5 (17,2)
> 5 bis $\leq 10 \times$ ULN	1 (3,4)
> 10 bis $\leq 20 \times$ ULN	0
> 20 \times ULN	0

Erhöhungen der ALT- und/oder AST-Werte von $> 5 \times$ ULN wurden mit einer Dosisreduktion oder einem vorübergehenden Absetzen von Lomitapid behandelt. Alle Patienten konnten die Behandlung mit dem Prüfpräparat fortsetzen. Es wurden keine klinisch bedeutenden Erhöhungen beim Gesamtbilirubin oder der alkalischen Phosphatase beobachtet. Der Fettgehalt der Leber wurde bei allen geeigneten Patienten während der klinischen Studie prospektiv mithilfe von Kernspinresonanzspektroskopie gemessen (Tabelle 8). Daten von Einzelpersonen, bei denen nach Beenden der Behandlung mit Lomitapid wiederholte Messungen durchgeführt wurden, zeigen, dass die Fettanhäufung in der Leber reversibel ist. Es ist jedoch nicht bekannt, ob histologische Folgeschäden zurückbleiben.

Tabelle 8: Maximale kategorische Veränderungen des prozentualen Leberfettgehaltes (Hauptwirksamkeitsstudie UP1002/AEGR-733-005)

Maximaler absoluter Anstieg des prozentualen Anteils des Leberfetts	Wirksamkeitsphase Wochen 0-26 N (%)	Sicherheitsphase Wochen 26-78 N (%)	Gesamte Studie Wochen 0-78 N (%)
Anzahl der bewertbaren Patienten	22	22	23
≤ 5 %	9 (41)	6 (27)	5 (22)
> 5 % bis ≤ 10 %	6 (27)	8 (36)	8 (35)
> 10 % bis ≤ 15 %	4 (18)	3 (14)	4 (17)
> 15 % bis ≤ 20 %	1 (5)	4 (18)	3 (13)
> 20 % bis ≤ 25 %	1 (5)	0	1 (4)
> 25 %	1 (5)	1 (5)	2 (9)

Kinder und Jugendliche

In einer einarmigen, unverblindeten klinischen Studie (APH-19) wurden die Wirksamkeit und Langzeitsicherheit von Lomitapid in Kombination mit einer fettarmen Diät bei pädiatrischen Patienten im Alter von 5 bis 17 Jahren mit HoFH unter stabiler lipidsenkender Therapie (LLT, gegebenenfalls einschließlich LDL-Apherese) untersucht. Die Studie bestand aus einer 6-wöchigen Run-in-Phase, gefolgt von einer 24-wöchigen Wirksamkeitsphase und einer 80-wöchigen Sicherheitsphase.

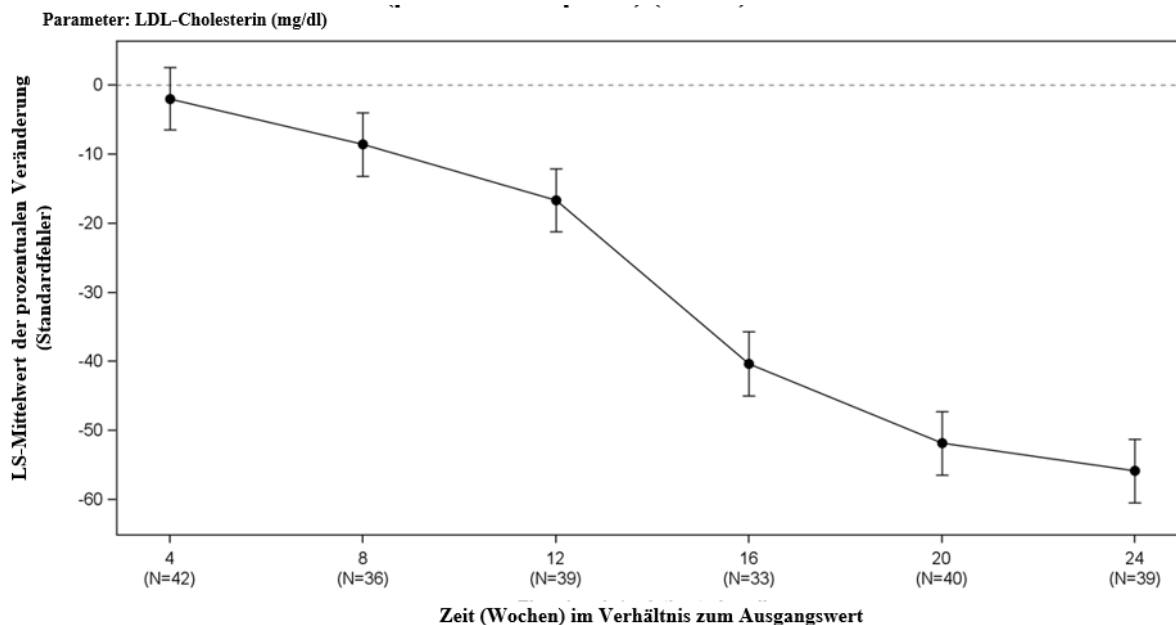
Die Lomitapid-Dosis wurde von einer altersabhängigen Anfangsdosis bis zur maximal tolerierten Dosis gesteigert, die je nach pädiatrischer Alterskategorie sowie basierend auf Wirksamkeit und Sicherheit festgelegt wurde (siehe Tabelle 1; Anmerkung: Patienten

ten im Alter von 16 bis 17 Jahren durften die Dosis auf bis zu 60 mg erhöhen). Nach Woche 24 traten die Patienten in die 80-wöchige Sicherheitsphase ein und erhielten weiterhin Lomitapid, um die Langzeitwirkungen der Behandlung zu untersuchen. Nach Ermessen des Prüfarztes durften die Patienten während der Sicherheitsphase ihre bestehende lipidsenkende Hintergrundtherapie ändern und/oder die Lomitapid-Dosis erhöhen (nur in Ausnahmefällen).

Sechszundvierzig (46) Patienten wurden in die Studie aufgenommen. 43 von ihnen schlossen die Run-in-Phase, 41 die Wirksamkeitsphase und 39 die Sicherheitsphase ab. Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasste alle Teilnehmer, die mindestens eine Dosis Lomitapid erhalten hatten und bei denen sowohl bei Baseline als auch nach Studienbeginn mindestens eine LDL-C-Messung vorlag (N = 43); es umfasste 19 Jungen (44 %) und 24 Mädchen (56 %) mit einem Durchschnittsalter von 10,7 Jahren (Spanne: 5-17 Jahre). Die durchschnittliche Lomitapid-Dosis betrug während der gesamten Studiendauer 17,0 mg für Patienten im Alter von 5 bis 10 Jahren und 27,9 mg für Patienten im Alter von 11 bis 17 Jahren. In der Wirksamkeitsphase erreichten 95 % der Patienten im Alter von 5 bis 10 Jahren die maximal tolerierte Dosis von 20 mg, 76 % der Patienten im Alter von 11 bis 15 Jahren die maximal tolerierte Dosis von 40 mg und 50 % der Patienten im Alter von 16 bis 17 Jahren die maximal tolerierte Dosis von 60 mg, sie mussten die Dosis jedoch kurz nach Erreichen dieser Dosis reduzieren. Sechs Patienten (30 %) im Alter von 5 bis 10 Jahren erhöhten in der Sicherheitsphase (ab Woche 36) ihre maximale Tagesdosis auf 30 mg.

Die mittlere prozentuale Veränderung des LDL-C-Werts vom Ausgangswert bis Woche 24 (primärer Wirksamkeitsendpunkt) betrug -53,9 % (p < 0,0001) (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Mittelwert der kleinsten Quadrate für die prozentualen Veränderungen des LDL-C-Werts gegenüber dem Ausgangswert in der pädiatrischen Studie APH-19 bis Woche 24 (primärer Endpunkt) (N = 43)



Es wurde eine Subgruppenanalyse bei Patienten im Alter von 5 bis 10 Jahren (N = 20) und 11 bis 17 Jahren (N = 23) durchgeführt. Die mittleren Abnahmen des LDL-Cholesterins gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24 betrugen 57 % bzw. 52 % und waren in beiden Altersgruppen vergleichbar.

Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung der Lipidparameter (Nicht-HDL-C, GC, VLDL-C, Apo B und Triglyceride) vom Ausgangswert bis Woche 24. In Woche 24 zeigten sich statistisch signifikante (p < 0,0001) Abnahmen von etwa 50 % gegenüber dem Ausgangswert bei jedem der untersuchten Lipidparameter; diese sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Absolute Werte und prozentuale Veränderungen ab der Baseline bis Woche 24 bei den Lipiden und Lipoproteinen (pädiatrische Studie APH-19)

Parameter (Einheiten)	Baseline	Woche 24/LOCF (N = 43)		
	Mittel (SA)	Mittelwert (SA)	Veränderung in %	p-Wert
LDL-C, direkt (mg/dl)	436 (189)	175 (90)	-54	< 0,0001
Gesamtcholesterin (GC) (mg/dl)	486 (188)	217 (94)	-50	< 0,0001
Apolipoprotein B (Apo B) (mg/dl)	317 (133)	131 (63)	-53	< 0,0001
Triglyzeride (TG) (mg/dl)	92 (39)	42 (23)	-49	< 0,0001

Non High Density Lipoprotein Cholesterol (Non-HDL-C) (mg/dl)	454 (192)	183 (92)	-54	< 0,0001
Very Low Density Lipoprotein Cholesterol (VLDL-C) (mg/dl)	18 (8)	8 (5)	-50	< 0,0001

In Woche 24 hatten 35,9 % der Patienten einen LDL-C-Zielwert von < 135 mg/dl erreicht.

Zu Studienbeginn erhielten alle Patienten mindestens eine lipidsenkende Therapie (LLT) (91 % der Patienten erhielten ein Statin, 74 % Ezetimib, 9 % Evolocumab und 44 % erhielten eine Apherese). Während der Sicherheitsphase waren Änderungen der Hintergrund-LLT zulässig. Es gab keine signifikanten Änderungen der lipidsenkenden Arzneimittel. Allerdings wurde die LDL-C-Apherese bis Woche 104 bei 41,2 % der Patienten, die in Woche 24 eine Apherese erhielten, reduziert bzw. bei 11,8 % abgesetzt.

In der pädiatrischen Studie zeigten 6 Patienten Erhöhungen der AST- und/oder ALT-Werte von > 3 x ULN (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Höchste Ergebnisse der Leberfunktionstests nach der ersten Dosis (pädiatrische Studie APH-19)

Parameter/Anomalie	N (%)
ALT	
Anzahl der Patienten mit Beurteilungen	43
> 3 bis ≤ 5 x ULN	3 (7,0)
> 5 bis ≤ 10 x ULN	2 (4,7)
> 10 bis ≤ 20 x ULN	0
> 20 x ULN	0
AST	
Anzahl der Patienten mit Beurteilungen	43
> 3 bis ≤ 5 x ULN	3 (7,0)
> 5 bis ≤ 10 x ULN	0
> 10 bis ≤ 20 x ULN	0
> 20 x ULN	0

Erhöhungen der ALT- und/oder AST-Werte von > 3 x ULN wurden mit einer Dosisreduktion oder einem vorübergehenden Absetzen von Lomitapid behandelt. Alle Patienten konnten die Behandlung mit dem Prüfpräparat fortsetzen. Es wurden keine klinisch bedeutenden Erhöhungen beim Gesamtbilirubin oder der alkalischen Phosphatase beobachtet. Der Fettgehalt der Leber wurde bei allen geeigneten Patienten während der klinischen Studie prospektiv mithilfe von NMR-Bildgebung/MRT oder Ultraschall gemessen (Tabelle 11). Daten von Einzelpersonen, bei denen nach Beenden der Behandlung mit Lomitapid wiederholte Messungen durchgeführt wurden, zeigen, dass die Fettanhäufung in der Leber reversibel ist.

Tabelle 11: Fettanhäufung in der Leber im Zeitverlauf (pädiatrische Studie APH-19)

Besuchstermin	Ergebnis	NMR-Bildgebung/MRT		Ultraschall	
		5 bis 10 Jahre	11 bis 17 Jahre	5 bis 10 Jahre	11 bis 17 Jahre
Baseline	Gesamt	2 (100,0)	17 (100,0)	17 (100,0)	2 (100,0)
	≤ 10 % Leberfett	2 (100,0)	16 (94,1)	17 (100,0)	2 (100,0)
	> 10 % und ≤ 20 % Leberfett	0	1 (5,9)	0	0
	> 20 % Leberfett	0	0	0	0
Wirksamkeits-phase, Woche 24	Gesamt	4 (100,0)	19 (100,0)	15 (100,0)	2 (100,0)
	≤ 10 % Leberfett	1 (25,0)	12 (63,2)	15 (100,0)	2 (100,0)
	> 10 % und ≤ 20 % Leberfett	1 (25,0)	2 (10,5)	0	0
	> 20 % Leberfett	0	1 (5,3)	0	0
	Kein Ergebnis ^a	2 (50,0)	4 (21,1)	0	0
Sicherheits-phase, Woche 56	Gesamt	3 (100,0)	18 (100,0)	16 (100,0)	2 (100,0)
	≤ 10 % Leberfett	0	9 (50,0)	15 (93,8)	2 (100,0)
	> 10 % und ≤ 20 % Leberfett	1 (33,3)	4 (22,2)	1 (6,3)	0
	> 20 % Leberfett	0	0	0	0
	Kein Ergebnis ^a	2 (66,7)	5 (27,8)	0	0
Studienende, Woche 104	Gesamt	4 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)	1 (100,0)
	≤ 10 % Leberfett	3 (75,0)	11 (73,3)	15 (100,0)	0
	> 10 % und ≤ 20 % Leberfett	1 (25,0)	4 (26,7)	0	1 (100,0)
	> 20 % Leberfett	0	0	0	0

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Lomitapid beträgt 7 %. Die Resorption ist nicht durch die Passage des Wirkstoffs durch die Darmschranke begrenzt, wird aber vorherrschend von einem ausgeprägten First-Pass-Effekt beeinflusst. Die Spitzen-Plasmakonzentrationen von Lomitapid wurden 4-8 Stunden nach oraler Dosis erzielt. Die Pharmakokinetik von Lomitapid ist bei oralen Einzeldosen im therapeutischen Bereich in etwa dosisproportional. Dosen von mehr als 60 mg weisen auf eine Tendenz in Richtung Nichtlinearität hin und werden nicht empfohlen.

Nach mehrfachen Dosen stiegen die C_{max} - und AUC-Werte in etwa proportional zur Lomitapid-Dosis an. Erhöhte C_{max} - und AUC-Werte zeigten sich sowohl nach einer fettreichen Mahlzeit (77 % bzw. 58 %) als auch nach einer fettarmen Mahlzeit (70 % bzw. 28 %). Die Akkumulation von Lomitapid im Plasma stimmte mit den Voraussagen für die Akkumulation nach einer Einzeldosis nach einmal täglich gegebenen Dosen von mehr als 25 mg über bis zu 4 Wochen überein. Die interindividuelle Variabilität bei der AUC von Lomitapid betrug etwa 50 %.

Im Steady-State betrug die Akkumulation von Lomitapid 2,7 bei 25 mg und 3,9 bei 50 mg.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung war das Verteilungsvolumen von Lomitapid trotz hochgradiger (> 99,8 %) Bindung an das Plasmaprotein hoch (Mittel = 1 200 Liter). In tierexperimentellen Studien war Lomitapid in der Leber hoch konzentriert (200-fach).

Biotransformation

Lomitapid wird weitgehend metabolisiert, vorwiegend durch CYP3A4. Die CYP-Isoformen 2E1, 1A2, 2B6, 2C8 und 2C19 sind in einem geringeren Ausmaß beteiligt. Die Isoformen 2D6 und 2C9 sind nicht am Metabolismus von Lomitapid beteiligt.

Elimination

Nach Gabe einer radioaktiv markierten Dosis einer oralen Lösung an gesunde Probanden wurden 93 % der angewendeten Dosis im Urin und in den Faeces gefunden. Etwa 33 % der Radioaktivität wurden als Metaboliten über den Urin ausgeschieden. Der Rest wurde über die Faeces ausgeschieden, überwiegend als oxidierte Metaboliten. Die Eliminationshalbwertszeit von Lomitapid betrug etwa 29 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Daten aus der zulassungsrelevanten klinischen Studie an Erwachsenen wurden hinsichtlich des Einflusses potenzieller Kovariaten auf die Lomitapid-Exposition analysiert. Von den untersuchten Parametern (ethnische Zugehörigkeit, BMI, Geschlecht, Gewicht, Alter) konnte nur der BMI als potenzielle Kovariate klassifiziert werden.

Alter und Geschlecht

Alter (18-64 Jahre) oder Geschlecht zeigten keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik (PK) von Lomitapid. Lomitapid wurde bei Patienten ab 65 Jahren nicht untersucht.

Zur Charakterisierung der PK bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten wurde ein PK-Ansatz genutzt, um die Auswahl der Anfangsdosis, der Dosissteigerung und der maximal empfohlenen Dosis für pädiatrische Patienten verschiedener Altersgruppen zu untermauern. Das Modell bestätigte, dass das Körpergewicht einen Einfluss auf die PK hat.

Ethnische Zugehörigkeit

Bei kaukasischen oder lateinamerikanischen Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen unzureichende Informationen vor, um zu bestimmen, ob Lojuxta bei anderen ethnischen Zugehörigkeiten eine Dosisanpassung erfordert. Da das Arzneimittel allerdings schrittweise entsprechend der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit des Patienten erhöht wird, wird keine Dosisanpassung basierend auf der ethnischen Zugehörigkeit empfohlen.

Niereninsuffizienz

In der Population mit Niereninsuffizienz wurde Lomitapid nur bei erwachsenen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (*end-stage renal disease*, ESRD) untersucht. Eine pharmakokinetische Studie an Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz zeigte im Vergleich zu entsprechenden gesunden Kontrollen einen Anstieg der mittleren Plasmakonzentration von Lomitapid um 36 %. Die terminale Halbwertszeit von Lomitapid wurde nicht beeinflusst.

Leberinsuffizienz

Es wurde eine unverblindete Studie mit Einzeldosen durchgeführt, um die Pharmakokinetik von 60 mg Lomitapid bei gesunden Probanden mit normaler Leberfunktion im Vergleich zu Patienten mit leichter (Child-Pugh A) und mittelschwerer (Child-Pugh B) Beeinträchtigung der Leber zu bewerten. Im Vergleich zu gesunden Probanden waren die AUC- und C_{max} -Werte von Lomitapid bei Patienten mit mittelschwerer Beeinträchtigung der Leber um 164 % bzw. 361 % erhöht. Bei Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Leber waren die AUC- und C_{max} -Werte von Lomitapid im Vergleich zu gesunden Probanden um 47 % bzw. 4 % erhöht. Lomitapid wurde bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber (Child-Pugh-Score 10-15) nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Lomitapid wurde bei Kindern unter 5 Jahren nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität nach wiederholter oraler Gabe an Nagetieren und Hunden waren die wirkstoffbedingten Hauptbefunde eine Lipidakkumulation im Dünndarm und/oder in der Leber im Zusammenhang mit Senkungen der Cholesterin- und/oder Triglyzeridspiegel im Serum. Diese Veränderungen sind eine Folge des Wirkmechanismus von Lomitapid. Veränderungen in Bezug auf die Leber in Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe bei Ratten und Hunden umfassten erhöhte Aminotransferasen im Serum, subakute Entzündungen (nur Ratten) und Einzelzellnekrosen. In einer 1-Jahres-Studie mit wiederholter Gabe an Hunden zeigten sich keine mikroskopischen Veränderungen in der Leber, obwohl die AST-Werte im Serum bei weiblichen Tieren minimal erhöht waren.

Bei Nagetieren wurden pulmonale Histiozytosen beobachtet. Bei Hunden wurden erniedrigte Erythrozytenparameter sowie Poikilozytosen und/oder Anisozytosen beobachtet. Eine testikuläre Toxizität wurde bei Hunden in einer 6-Monats-Studie bei Dosen, die dem 205-Fachen der menschlichen Exposition (AUC) bei 60 mg entsprachen, beobachtet. In einer 1-Jahres-Studie an Hunden wurden bei Dosen, die dem 64-Fachen der menschlichen Exposition bei 60 mg entsprachen, keine schädlichen Wirkungen auf die Hoden beobachtet.

Eine 90-Tage-Toxizitätsstudie mit wiederholter oraler Gabe wurde an jungen Ratten durchgeführt. Die Ergebnisse stimmten weitgehend mit denen der Studien an adulten Ratten überein. Es wurden eine verzögerte Geschlechtsreife und eine verminderte Griffkraft beobachtet. Die Relevanz für den Menschen ist jedoch unklar, da sich das Lipidprofil (normal) der Ratten von dem der Patienten (HoFH) unterscheidet (siehe Abschnitt 4.8).

In einer Studie zur Kanzerogenität mit Gabe im Futter an Mäusen wurde Lomitapid bis zu 104 Wochen in Dosen zwischen 0,3 bis 45 mg/kg/Tag gegeben. Es bestanden statistisch signifikante Anstiege der Inzidenz von Leberadenomen und Karzinomen bei Dosen $\geq 1,5$ mg/kg/Tag bei männlichen Tieren (≥ 2 -Fache der menschlichen Exposition bei 60 mg basierend auf der AUC) und $\geq 7,5$ mg/kg/Tag bei weiblichen Tieren (≥ 9 -Fache der menschlichen Exposition bei 60 mg basierend auf der AUC). Die Inzidenz von Dünndarmkarzinomen und/oder Adenomen und Karzinomen in Kombination (seltene Tumore bei Mäusen) war bei Dosen ≥ 15 mg/kg/Tag bei männlichen Tieren (≥ 26 -Fache der menschlichen Exposition bei 60 mg täglich basierend auf der AUC) und bei Dosen von 15 mg/kg/Tag bei weiblichen Tieren (≥ 22 -Fache der menschlichen Exposition bei 60 mg basierend auf der AUC) signifikant erhöht.

In einer oralen Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurde Lomitapid bis zu 99 Wochen männlichen Tieren in Dosen von bis zu 7,5 mg/kg/Tag und weiblichen Tieren in Dosen von bis zu 2,0 mg/kg/Tag gegeben. Fokale Leberfibrosen wurden bei männlichen und weiblichen Tieren beobachtet. Zystische Degenerationen der Leber wurden nur bei männlichen Tieren beobachtet. Bei männlichen Tieren unter hohen Dosen wurde bei einer Exposition, die basierend auf der AUC dem 6-Fachen der menschlichen Exposition bei 60 mg entspricht, eine erhöhte Inzidenz von Azinuszelladenomen des Pankreas beobachtet.

Lomitapid erwies sich in einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien weder als mutagen noch genotoxisch.

Lomitapid hatte bei weiblichen Ratten in Dosen von bis zu 1 mg/kg und bei männlichen Ratten in Dosen von bis zu 5 mg/kg keine Wirkung auf die Fortpflanzungsfähigkeit. Man schätzt, dass die systemische Exposition gegenüber Lomitapid bei diesen Dosen dem 4-Fachen (weibliche Tiere) bzw. 5-Fachen (männliche Tiere) der menschlichen Exposition bei 60 mg entspricht.

Lomitapid erwies sich als teratogen bei Ratten bei Abwesenheit maternaler Toxizität bei einer Exposition (AUC), die schätzungsweise dem 2-Fachen der menschlichen Exposition bei 60 mg entspricht. Es gab keinen Beleg für eine embryofötale Toxizität in Kaninchen bei Dosen, die basierend auf der Körperoberfläche dem 3-Fachen der maximalen empfohlenen humantherapeutischen Dosis (*maximum recommended human dose*, MRHD) von 60 mg entsprechen. Eine embryofetale Toxizität wurde bei Kaninchen bei Abwesenheit maternaler Toxizität mit Dosen beobachtet, die dem $\geq 6,5$ -Fachen der MRHD entsprechen. Bei Frettchen war Lomitapid in Dosen, die dem < 1 -Fachen der MRHD entsprechen, sowohl maternal toxisch als auch teratogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Kapselhülle:

Lojuxta 2 mg Hartkapseln
Gelatine
Titandioxid (E 171)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Lojuxta 5 mg, 10 mg Hartkapseln
Gelatine

Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)

Lojuxta 20 mg Hartkapseln
Gelatine
Titandioxid (E171)

Druckfarbe:

Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einer Induktionsversiegelung aus Polyester/Aluminiumfolie/Karton und einem Polypropylen-Schraubdeckel.

Packungsgrößen von 28 Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/851/001 – Lojuxta 5 mg Hartkapseln
EU/1/13/851/002 – Lojuxta 10 mg Hartkapseln
EU/1/13/851/003 – Lojuxta 20 mg Hartkapseln
EU/1/13/851/007 – Lojuxta 2 mg Hartkapseln

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. Juli 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Mai 2023

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Chiesi GmbH
Ludwig-Erhard-Straße 34
20459 Hamburg
Telefon: 040 89724-0



Telefax: 040 89724-212
E-Mail: info.de@chiesi.com