

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lojuxta 5 mg harde capsules
Lojuxta 10 mg harde capsules
Lojuxta 20 mg harde capsules
Lojuxta 30 mg harde capsules
Lojuxta 40 mg harde capsules
Lojuxta 60 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lojuxta 5 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat lomitapide-mesylaat, overeenkomend met 5 mg lomitapide.

Hulpstof met bekend effect

Elke harde capsule bevat 70,12 mg lactose (als monohydraat) (zie rubriek 4.4).

Lojuxta 10 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat lomitapide-mesylaat, overeenkomend met 10 mg lomitapide.

Hulpstof met bekend effect

Elke harde capsule bevat 140,23 mg lactose (als monohydraat) (zie rubriek 4.4).

Lojuxta 20 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat lomitapide-mesylaat, overeenkomend met 20 mg lomitapide.

Hulpstof met bekend effect

Elke harde capsule bevat 129,89 mg lactose (als monohydraat) (zie rubriek 4.4).

Lojuxta 30 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat lomitapide-mesylaat, overeenkomend met 30 mg lomitapide.

Hulpstof met bekend effect

Elke harde capsule bevat 194,84 mg lactose (als monohydraat) (zie rubriek 4.4).

Lojuxta 40 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat lomitapide-mesylaat, overeenkomend met 40 mg lomitapide.

Hulpstof met bekend effect

Elke harde capsule bevat 259,79 mg lactose (als monohydraat) (zie rubriek 4.4).

Lojuxta 60 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat lomitapide-mesylaat, overeenkomend met 60 mg lomitapide.

Hulpstof met bekend effect

Elke harde capsule bevat 389,68 mg lactose (als monohydraat) (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Lojuxta 5 mg harde capsules

De harde capsule van 19,4 mm bestaat uit een oranje bovenste helft waarop met zwarte inkt “A733” is gedrukt en een oranje onderste helft waarop met zwarte inkt “5 mg” is gedrukt.

Lojuxta 10 mg harde capsules

De harde capsule van 19,4 mm bestaat uit een oranje bovenste helft waarop met zwarte inkt “A733” is gedrukt en een witte onderste helft waarop met zwarte inkt “10 mg” is gedrukt.

Lojuxta 20 mg harde capsules

De harde capsule van 19,4 mm bestaat uit een witte bovenste helft waarop met zwarte inkt “A733” is gedrukt en een witte onderste helft waarop met zwarte inkt “20 mg” is gedrukt

Lojuxta 30 mg harde capsules

De harde capsule van 21,6 mm bestaat uit een oranje bovenste helft waarop met zwarte inkt “A733” is gedrukt en een gele onderste helft waarop met zwarte inkt “30 mg” is gedrukt

Lojuxta 40 mg harde capsules

De harde capsule van 23,4 mm bestaat uit een gele bovenste helft waarop met zwarte inkt “A733” is gedrukt en een witte onderste helft waarop met zwarte inkt “40 mg” is gedrukt

Lojuxta 60 mg harde capsules

De harde capsule van 23,4 mm bestaat uit een gele bovenste helft waarop met zwarte inkt “A733” is gedrukt en een gele onderste helft waarop met zwarte inkt “60 mg” is gedrukt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lojuxta is geïndiceerd als aanvulling bij een vetarm dieet en andere lipidenverlagende geneesmiddelen met of zonder low-density-lipoproteïne-afereze (LDL-afereze) bij volwassen patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH).

Indien mogelijk, moet genetisch worden bevestigd dat er sprake is van HoFH. Andere vormen van primaire hyperlipoproteïnemie en secundaire oorzaken van hypercholesterolemie (bijv. nefrotisch syndroom, hypothyreoïdie) moeten worden uitgesloten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Lojuxta dient te worden geïnitieerd en gecontroleerd door een arts die ervaren is in het behandelen van lipidestoornissen.

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosis is eenmaal daags 5 mg. Na twee weken kan de dosis afhankelijk van de LDL-C-respons en op basis van een aanvaardbaar veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel worden verhoogd tot 10 mg en daarna, met een minimale tussenpoos van vier weken, tot 20 mg, 40 mg en de maximaal aanbevolen dosis van 60 mg (zie rubriek 4.4).

De dosis moet geleidelijk worden verhoogd om de incidentie en ernst van gastro-intestinale bijwerkingen en verhoging van aminotransferasen tot een minimum te beperken.

De incidentie en ernst van gastro-intestinale bijwerkingen die worden geassocieerd met het gebruik van Lojuxta, nemen af wanneer een vetarm dieet wordt gevolgd. Patiënten moeten een dieet volgen waarbij minder dan 20% van de energie uit vet afkomstig is voordat wordt begonnen met de behandeling, en dienen dit dieet gedurende de behandeling voort te zetten. Er dient dieetadvies te worden verstrekt.

Patiënten moeten de consumptie van grapefruitsap en alcohol vermijden (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Bij patiënten met een stabiele onderhoudsdosis Lojuxta die atorvastatine toegediend krijgen:

- Dient er een tijdsinterval te zijn van 12 uur tussen de inname van beide geneesmiddelen
- OF
- Dient de dosis Lojuxta te worden gehalveerd. Patiënten die 5 mg gebruiken dienen 5 mg te blijven gebruiken.

Vervolgens kan zorgvuldige titratie worden overwogen op basis van de LDL-C-respons en veiligheid/verdraagbaarheid. Na stopzetting van de behandeling met atorvastatine moet de dosis Lojuxta worden opgetitreerd op basis van de LDL-C-respons en veiligheid/verdraagbaarheid.

Bij patiënten met een stabiele onderhoudsdosis Lojuxta die enige andere zwakke cytochroom P450 (CYP) 3A4-remmer toegediend krijgen, dienen deze geneesmiddelen (Lojuxta en de zwakke CYP3A4-remmer) met een tijdsinterval van 12 uur te worden ingenomen. Extra voorzichtigheid is geboden als in combinatie met Lojuxta meer dan één zwakke CYP3A4-remmer wordt toegediend. Verlaging van de maximale dosis Lojuxta op basis van de gewenste LDL-C-respons kan worden overwogen.

Op basis van waarnemingen van verlaagde concentraties essentieel vetzuur en vitamine E in klinische studies moeten patiënten gedurende de behandeling met Lojuxta dagelijks dieetsupplementen innemen met 400 IE vitamine E en ongeveer 200 mg linolzuur, 110 mg eicosapentaeenzuur (EPA), 210 mg alfa-linoleenzuur (ALA) en 80 mg docosahexaeenzuur (DHA) per dag (zie rubriek 4.4).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er is slechts beperkt ervaring opgedaan met lomitapide bij patiënten van 65 jaar of ouder. Grote voorzichtigheid is derhalve geboden bij deze patiënten.

Aangezien volgens het aanbevolen doseringsregime moet worden gestart aan de onderkant van het dosisbereik en de dosis voorzichtig moet worden verhoogd op basis van de verdraagbaarheid bij de individuele patiënt, wordt bij ouderen geen dosisaanpassing aanbevolen.

Leverfunctiestoornis

Lomitapide is gecontra-indiceerd bij patiënten met matige of ernstige leverfunctiestoornis waaronder patiënten met onverklaarbare aanhoudende abnormale leverfunctietestwaarden (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Bij patiënten met lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A) mag de dosis niet hoger zijn dan 40 mg per dag.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met nierfalen in het eindstadium die dialyse ondergaan, mag de dosis niet hoger zijn dan 40 mg per dag (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van lomitapide bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Het gebruik van dit geneesmiddel bij kinderen wordt derhalve niet aanbevolen. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Toediening samen met voedsel verhoogt mogelijk de blootstelling aan lomitapide. Het geneesmiddel moet ten minste twee uur na de avondmaaltijd op een lege maag worden ingenomen, omdat het vetgehalte van een pas genuttigde maaltijd een negatief effect kan hebben op de gastro-intestinale verdraagbaarheid (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- patiënten met matige of ernstige leverfunctiestoornis en patiënten met onverklaarbare aanhoudende abnormale leverfunctietestwaarden (zie rubriek 4.2);
- patiënten met een bekende significante of chronische darmaandoening zoals inflammatoire darmziekte of malabsorptie;
- gelijktijdige toediening van > 40 mg simvastatine (zie rubriek 4.5);
- gelijktijdig gebruik van Lojuxta met krachtige of matige CYP3A4-remmers (bijv. azoolantimycotica zoals itraconazol, fluconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol; macrolide antibiotica zoals erytromycine of claritromycine; ketolide antibiotica zoals telitromycine; hiv-proteaseremmers; de calciumkanaalblokkers diltiazem en verapamil, en het anti-aritmicum dronedaron [zie rubriek 4.5]);
- zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverenzymafwijkingen

Lomitapide kan een verhoging van de leverenzymen alanine-aminotransferase [ALAT] en aspartaataminotransferase [ASAT], en hepatische steatose veroorzaken (zie rubriek 5.1). Er was geen sprake van gelijktijdige of daaropvolgende klinisch betekenisvolle stijgingen van serumbilirubine, International Normalized Ratio (INR) of alkalische fosfatase. Het is niet bekend in hoeverre met lomitapide geassocieerde hepatische steatose de verhoging van aminotransferasen bevordert.

Veranderingen in leverenzymwaarden treden het vaakst op tijdens een dosisverhoging, maar kunnen op elk moment tijdens de behandeling optreden.

Hoewel er geen gevallen van leverfunctiestoornis (verhoogde aminotransferasen met een verhoging van bilirubine of de INR) of leverfalen zijn gemeld, is men van mening dat er een risico bestaat dat lomitapide steatohepatitis induceert, die na verloop van een aantal jaren kan overgaan in levercirrose. Uit de klinische onderzoeken ter ondersteuning van de veiligheid en werkzaamheid van lomitapide bij HoFH zou deze negatieve uitkomst waarschijnlijk niet naar voren zijn gekomen gezien de omvang en duur van de onderzoeken.

Controle van de leverfunctie

ALAT, ASAT, alkalische fosfatase, totaal bilirubine, gammaglutamyltransferase (gamma-GT) en serumalbumine moeten vóór aanvang van de behandeling met Lojuxta worden gemeten. Het geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij patiënten met matige of ernstige leverfunctiestoornis en patiënten met onverklaarbare aanhoudende abnormale leverfunctietestwaarden. Als de uitgangswaarden van de levergerelateerde testen abnormaal zijn, moet worden overwogen de behandeling met het geneesmiddel pas te starten na een passend onderzoek door een hepatoloog en als de afwijkende uitgangswaarden verklaard of verdwenen zijn.

Tijdens het eerste jaar moeten voorafgaand aan iedere dosisverhoging of, als dit eerder is, maandelijks levergerelateerde testen (ten minste ALAT en ASAT) worden uitgevoerd. Na het eerste jaar dienen deze testen ten minste iedere drie maanden en vóór iedere dosisverhoging te worden uitgevoerd. De dosis Lojuxta moet worden verlaagd als er verhogingen van aminotransferasen worden waargenomen en de behandeling moet worden gestaakt als er aanhoudende of klinisch significante verhogingen optreden (zie Tabel 1).

Dosisaanpassing op basis van verhoogde hepatische aminotransferasen

Tabel 1 bevat een samenvatting van de aanbevelingen voor dosisaanpassing en controle voor patiënten bij wie tijdens de behandeling met Lojuxta verhoging van aminotransferasen optreedt.

Tabel 1: Dosisaanpassing en controle voor patiënten met verhoogde aminotransferasen

ALAT of ASAT	Aanbevelingen voor behandeling en controle*
$\geq 3x$ en $< 5x$ de bovengrens van normaal (ULN)	<ul style="list-style-type: none">• Bevestig de verhoging door de meting binnen een week te herhalen.• Als de verhoging bevestigd is, moet de dosis worden verlaagd en dienen aanvullende levergerelateerde testen te worden uitgevoerd als er nog geen metingen zijn verricht (onder andere van alkalische fosfatase, totaal bilirubine en INR).• Herhaal de testen wekelijks en staak de toediening als er tekenen zijn van abnormale leverfunctie (verhoging van bilirubine of INR), als de concentratie aminotransferase stijgt tot boven 5x ULN of als de concentratie aminotransferase niet binnen ongeveer vier weken onder 3x ULN komt. Verwijs patiënten met een aanhoudende verhoging van een aminotransferase $> 3x$ ULN voor verder onderzoek door naar een hepatoloog.• Als de toediening van Lojuxta wordt hervat nadat de concentratie aminotransferase weer $< 3x$ ULN is, moet worden overwogen de dosis te verlagen en vaker levergerelateerde testen uit te voeren.
$\geq 5x$ ULN	<ul style="list-style-type: none">• Staak de toediening en laat aanvullende levergerelateerde testen uitvoeren als er nog geen metingen zijn verricht (onder andere van alkalische fosfatase, totaal bilirubine en INR). Verwijs de patiënt voor verder onderzoek door naar een hepatoloog als de concentratie aminotransferase niet binnen ongeveer vier weken onder 3x ULN komt.• Als de toediening van Lojuxta wordt hervat nadat de concentratie aminotransferase weer $< 3x$ ULN is, dient de dosis te worden verlaagd en moeten levergerelateerde testen vaker worden uitgevoerd.

*Aanbevelingen op basis van een ULN van ongeveer 30-40 internationale eenheden/l.

Als verhoging van een aminotransferase gepaard gaat met klinische symptomen van leverletsel (zoals misselijkheid, braken, buikpijn, koorts, geelzucht, lethargie, griepachtige symptomen), verhoging van bilirubine $\geq 2x$ ULN of actieve leverziekte, moet de behandeling met Lojuxta worden gestaakt en moet de patiënt voor verder onderzoek worden doorverwezen naar een hepatoloog.

Hervatting van de behandeling mag worden overwogen als men van oordeel is dat de voordelen opwegen tegen de risico's in verband met mogelijke leverziekte.

Hepatische steatose en risico op progressieve leverziekte

Overeenkomstig het werkingsmechanisme van lomitapide trad bij de meeste patiënten een verhoging van het levervetgehalte op. In een open-label fase 3-onderzoek trad bij 18 van de 23 patiënten met HoFH hepatische steatose op (levervetgehalte $> 5,56\%$) op basis van een meting met behulp van nucleaire magnetische resonantiespectroscopie (MRS) (zie rubriek 5.1). De mediane absolute verhoging van het levervetgehalte was 6%, zowel na 26 weken als na 78 weken behandeling, vanaf 1% bij aanvang van de behandeling, gemeten met behulp van MRS. Hepatische steatose is een risicofactor voor progressieve leverziekte waaronder steatohepatitis en levercirrose. De gevolgen van hepatische steatose in verband met de behandeling met lomitapide op lange termijn zijn niet bekend. Klinische gegevens wijzen erop dat de ophoping van levervet reversibel is na stopzetting van de behandeling met Lojuxta, maar het is niet bekend of er histologische gevolgen zijn, met name na langdurig gebruik.

Controle op aanwijzingen voor progressieve leverziekte.

Er dient bij aanvang van de behandeling en daarna jaarlijks te worden gecontroleerd op steatohepatitis/fibrose door middel van de volgende scan- en biomarkerbeoordelingen:

- Scans om weefselelasticiteit vast te stellen, bijv. een fibroscan, acoustic radiation force impulse (ARFI) of magnetische resonantie-elastografie (MRE)
- Gamma-GT en serumalbumine om mogelijk leverletsel vast te stellen
- Ten minste één marker van elk van de volgende categorieën:
 - High-sensitivity-C-reactieve proteïne (hs-CRP), bezinkingssnelheid erythrocyten (BSE), CK-18-fragment, Nash-test (leverontsteking)
 - Enhanced Liver Fibrosis-panel (ELF-panel), fibrometer, ASAT/ALAT-ratio, FIB-4-score, fibrotest (leverfibrose)

Bij de uitvoering en interpretatie van deze testen dienen de behandelend arts en de hepatoloog samen te werken. Bij patiënten met resultaten die wijzen op de aanwezigheid van steatohepatitis of fibrose, dient een leverbiopsie te worden overwogen.

Als door middel van een biopsie is aangetoond dat een patiënt steatohepatitis of fibrose heeft, moet de baten-risicoverhouding opnieuw worden beoordeeld en de behandeling, indien nodig, worden beëindigd.

Dehydratie

Er zijn post-marketing gevallen gemeld van dehydratie en hospitalisatie bij patiënten behandeld met lomitapide. Patiënten die behandeld worden met lomitapide moeten worden gewezen op het potentiële risico op dehydratie gerelateerd aan gastro-intestinale bijwerkingen en zij dienen voorzorgsmaatregelen te nemen om vochttekort te voorkomen.

Gelijktijdig gebruik met CYP3A4-remmers

Lomitapide blijkt een gevoelig substraat voor CYP3A4-metabolisme te zijn. CYP3A4-remmers verhogen de blootstelling van lomitapide, waarbij krachtige remmers de blootstelling ongeveer met een factor 27 verhogen. Gelijktijdig gebruik van matige of krachtige CYP3A4-remmers met Lojuxta is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). In de klinische studies met lomitapide trad bij één patiënt met HoFH binnen enkele dagen na aanvang van de behandeling met de krachtige CYP3A4-remmer claritromycine een aanzienlijke verhoging van aminotransferasen op (ALAT 24x ULN, ASAT 13x ULN). Als de behandeling met matige of krachtige CYP3A4-remmers onvermijdelijk is, moet de toediening van Lojuxta tijdens de behandeling worden stopgezet.

Bij gelijktijdig gebruik wordt verwacht dat zwakke CYP3A4-remmers de blootstelling van lomitapide verhogen. Wanneer Lojuxta samen met atorvastatine wordt toegediend, moet er óf een tijdsinterval zijn van 12 uur tussen de inname van beide geneesmiddelen óf de dosis Lojuxta moet worden gehalveerd (zie rubriek 4.2). Bij elke andere zwakke CYP3A4-remmer moeten Lojuxta en de zwakke CYP3A4-remmer met een tijdsinterval van 12 uur worden ingenomen.

Gelijktijdig gebruik met CYP3A4-inductoren

Geneesmiddelen die CYP3A4 induceren zullen de snelheid en de mate van metabolisme van lomitapide naar verwachting verhogen. Het effect van CYP3A4-inductoren is tijdsafhankelijk en het kan na aanvang van de behandeling ten minste twee weken duren voordat het maximale effect is bereikt. Omgekeerd kan het na het stopzetten van de behandeling ten minste twee weken duren voordat de CYP3A4-inductie afneemt.

Gelijktijdige toediening van een CYP3A4-inductor zal het effect van lomitapide naar verwachting verminderen. Ieder effect op de werkzaamheid zal waarschijnlijk variabel zijn. Wanneer gelijktijdig met Lojuxta CYP3A4-inductoren worden toegediend, (d.w.z. aminoglutethimide, nafcilline, niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers, fenobarbital, rifampicine, carbamazepine, pioglitazon, glucocorticoïden, modafinil en fenytoïne), dient er rekening mee te worden gehouden dat er een geneesmiddeleninteractie optreedt die van invloed is op de werkzaamheid. Het gebruik van sint-janskruid in combinatie met Lojuxta moet worden vermeden.

Het wordt aanbevolen de frequentie van LDL-C-beoordeling te verhogen tijdens dergelijk gelijktijdig gebruik en te overwegen de dosis Lojuxta te verhogen om te zorgen voor behoud van de gewenste mate van werkzaamheid als de CYP3A4-inductor bedoeld is voor chronisch gebruik. Bij stopzetting van de behandeling met een CYP3A4-inductor moet rekening gehouden worden met een verhoging van de blootstelling en kan het nodig zijn de dosis Lojuxta te verlagen.

Gelijktijdig gebruik met HMG-CoA-reductaseremmers ('statines')

Lomitapide verhoogt de plasmaconcentraties van statines. Patiënten die Lojuxta als aanvulling op een statine toegediend krijgen, moeten worden gecontroleerd op bijwerkingen die worden geassocieerd met het gebruik van hoge doses statines. Statines veroorzaken soms myopathie. In zeldzame gevallen kan myopathie zich voordoen in de vorm van rhabdomyolyse met of zonder acuut nierfalen als gevolg van myoglobulinurie, en kan het fataal zijn. Iedere patiënt die lomitapide als aanvulling op een statine toegediend krijgt, dient te worden gewezen op het potentiële grotere risico op myopathie en moet worden geadviseerd onverklaarbare pijn, gevoeligheid of zwakte van spieren onmiddellijk te melden. Doses simvastatine > 40 mg mogen niet worden toegediend in combinatie met Lojuxta (zie rubriek 4.3).

Grapefruitsap

Grapefruitsap mag niet worden gebruikt tijdens de behandeling met Lojuxta.

Risico op suprathérapeutische of subthérapeutische antistolling bij gebruik van antistollingsmiddelen op basis van coumarine

Lomitapide verhoogt de plasmaconcentraties van warfarine. Bij verhoging van de dosis Lojuxta kan suprathérapeutische antistolling optreden en dosisverlaging kan subthérapeutische antistolling veroorzaken. Problemen met het onder controle houden van de INR heeft bijgedragen aan het vroegtijdig terugtrekken uit de fase 3-studie van één van de vijf patiënten die gelijktijdig warfarine toegediend kregen. Bij patiënten die warfarine gebruiken, moet de INR regelmatig worden gecontroleerd, vooral na aanpassing van de dosis Lojuxta. De dosis warfarine moet op klinische indicatie worden aangepast.

Alcoholgebruik

Alcohol kan leiden tot een verhoging van het levervetgehalte en kan leverletsel induceren of verergeren. In de fase 3-studie meldde drie van de vier patiënten met verhogingen van ALAT > 5x ULN dat hun alcoholgebruik de aanbevolen limieten in het protocol overschreed. Het gebruik van alcohol tijdens de behandeling met lomitapide wordt niet aanbevolen.

Hepatotoxische middelen

Voorzichtigheid is geboden wanneer Lojuxta wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij mogelijk hepatotoxisch zijn, zoals isotretinoïne, amiodaron, paracetamol (> 4 g/dag gedurende ≥ 3 dagen/week), methotrexaat, tetracyclines en tamoxifen. Het effect van gelijktijdig gebruik van lomitapide met andere hepatotoxische geneesmiddelen is niet bekend. Het is gerechtvaardigd vaker levergerelateerde testen uit te voeren.

Verminderde absorptie van in vet oplosbare vitaminen en serumvetzuren

Vanwege het werkingsmechanisme in de dunne darm kan lomitapide de absorptie van in vet oplosbare voedingsstoffen verminderen. In de fase 3-studie kregen patiënten dagelijks dieetsupplementen met vitamine E, linolzuur, ALA, EPA en DHA. In deze studie daalden de mediane concentraties vitamine E, ALA, linolzuur, EPA, DHA en arachidonzuur in het serum vanaf de aanvang van de behandeling tot week 26, maar de waarden bleven boven de ondergrens van de referentiewaarden. Er werden geen klinische gevolgen van deze dalingen waargenomen bij de behandeling met lomitapide tot 78 weken. Patiënten die met Lojuxta worden behandeld, dienen dagelijks supplementen in te nemen met 400 internationale eenheden vitamine E en ongeveer 200 mg linolzuur, 210 mg ALA, 110 mg EPA en 80 mg DHA.

Anticonceptie maatregelen bij vrouwen die zwanger kunnen worden

Voordat de behandeling wordt gestart bij vrouwen die zwanger kunnen worden, dient passend advies te worden verstrekt over effectieve anticonceptiemethoden en dient het gebruik van een effectief anticonceptiemiddel te worden gestart. Patiënten die orale anticonceptiemiddelen op basis van oestrogeen gebruiken, dienen te worden gewaarschuwd voor mogelijk verlies van de werkzaamheid ten gevolge van diarree en/of braken (zie rubriek 4.5). Orale anticonceptiemiddelen die oestrogeen bevatten, zijn zwakke CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.2).

Patiënten moet worden geadviseerd onmiddellijk contact met hun arts op te nemen en de behandeling met Lojuxta af te breken als ze zwanger raken (zie rubriek 4.6).

Hulpstoffen met bekend effect

Lactose

Lojuxta bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op lomitapide en andere vormen van interactie

Tabel 2: Interacties van Lojuxta met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen	Effecten op de concentratie lomitapide	Aanbevelingen inzake gelijktijdige toediening met Lojuxta
CYP3A4-remmers	<p><u>Krachtige en matige remmers</u></p> <p>Wanneer lomitapide 60 mg gelijktijdig met ketoconazol 200 mg tweemaal daags, een krachtige CYP3A4-remmer, werd toegediend, steeg de AUC van lomitapide ongeveer met een factor 27 en de C_{max} ongeveer met een factor 15.</p> <p>Interacties tussen matige CYP3A4-remmers en lomitapide zijn niet onderzocht.</p> <p>Er wordt verwacht dat matige CYP3A4-remmers een aanzienlijk effect zullen hebben op de farmacokinetiek van lomitapide. Bij gelijktijdig gebruik van matige CYP3A4-remmers zal de blootstelling van lomitapide naar verwachting stijgen met een factor 4-10 op basis van de resultaten van het onderzoek met de krachtige CYP3A4-remmer ketoconazol en op basis van historische gegevens over de CYP3A4-probe midazolam.</p>	<p><u>Krachtige en matige remmers</u></p> <p>Het gebruik van krachtige of matige CYP3A4-remmers in combinatie met Lojuxta is gecontra-indiceerd. Als behandeling met azoolantimycotica (bijv. itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol), het anti-aritmicum dronedaron, macrolide antibiotica (bijv. erytromycine, claritromycine), ketolide antibiotica (bijv. telitromycine), hiv-proteaseremmers of de calciumkanaalblokkers diltiazem en verapamil onvermijdelijk is, moet Lojuxta tijdens de behandeling worden gestaakt (zie rubriek 4.3 en 4.4).</p> <p>Grapefruitsap is een matige CYP3A4-remmer die naar verwachting een aanzienlijke stijging van de blootstelling aan lomitapide zal veroorzaken. Patiënten die Lojuxta gebruiken, moeten de consumptie van grapefruitsap vermijden.</p>
	<p><u>Zwakke remmers</u></p> <p>Bij gelijktijdig gebruik wordt verwacht dat zwakke CYP3A4-remmers de blootstelling van lomitapide</p>	<p><u>Zwakke remmers</u></p> <p>Wanneer Lojuxta samen met atorvastatine wordt toegediend, moet er óf een tijdsinterval zijn van 12 uur tussen de inname van beide geneesmiddelen óf de</p>

Geneesmiddelen	Effecten op de concentratie lomitapide	Aanbevelingen inzake gelijktijdige toediening met Lojuxta
	<p>verhogen.</p> <p>Wanneer lomitapide 20 mg gelijktijdig werd toegediend met atorvastatine, een zwakke CYP3A4-remmer, stegen de AUC en C_{max} van lomitapide met ongeveer een factor 2.</p> <p>Wanneer lomitapide met een tijdsinterval van 12 uur voor of na atorvastatine werd ingenomen werd geen klinisch betekenisvolle verhoging van de blootstelling van lomitapide waargenomen.</p> <p>Wanneer lomitapide 20 mg gelijktijdig werd toegediend met ethinylestradiol/norgestimaat, een zwakke CYP3A4-remmer, of met een tijdsinterval van 12 uur, werd geen klinisch betekenisvolle verhoging van de blootstelling van lomitapide waargenomen.</p>	<p>dosis Lojuxta moet worden gehalveerd (zie rubriek 4.2). Bij elke andere zwakke CYP3A4-remmer moeten Lojuxta en de zwakke CYP3A4-remmer met een tijdsinterval van 12 uur worden ingenomen.</p> <p>Voorbeelden van zwakke CYP3A4-remmers zijn: alprazolam, amiodaron, amlodipine, atorvastatine, azitromycine, bicalutamide, cilostazol, cimetidine, ciclosporine, clotrimazol, fluoxetine, fluvoxamine, fosaprepitant, ginkgo, goldenseal (Canadese geelwortel), isoniazide, ivacaftor, lacidipine, lapatinib, linagliptine, nilotinib, orale anticonceptiemiddelen die oestrogeen bevatten, pazopanib, pepermuntolie, propiverine, ranitidine, ranolazine, roxitromycine, Sevilla-sinaasappelen, tacrolimus, ticagrelor en tolvaptan. Deze lijst is niet volledig en voorschrijvers moeten de voorschrijfinformatie van geneesmiddelen die gelijktijdig met Lojuxta worden toegediend, controleren met het oog op mogelijke CYP3A4-gemedieerde interacties.</p> <p>Het effect van het gebruik van meer dan één zwakke CYP3A4-remmer is niet getest, maar het effect op de blootstelling van lomitapide zal naar verwachting groter zijn dan dat van gelijktijdige toediening van de afzonderlijke remmers in combinatie met lomitapide.</p> <p>Extra voorzichtigheid is geboden als in combinatie met Lojuxta meer dan één zwakke CYP3A4-remmer wordt toegediend.</p>

Geneesmiddelen	Effecten op de concentratie lomitapide	Aanbevelingen inzake gelijktijdige toediening met Lojuxta
CYP3A4-inductoren	Geneesmiddelen die CYP3A4 induceren zullen de snelheid en de mate van metabolisme van lomitapide naar verwachting verhogen. Hierdoor zal de werkzaamheid van lomitapide afnemen. Ieder effect op de werkzaamheid zal waarschijnlijk variabel zijn.	Wanneer gelijktijdig met Lojuxta CYP3A4-inductoren worden toegediend, (d.w.z. aminoglutethimide, nafcilline, niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers, fenobarbital, rifampicine, carbamazepine, pioglitazon, sint-janskruid, glucocorticoïden, modafinil en fenytoïne), dient er rekening mee te worden gehouden dat er een geneesmiddeleninteractie optreedt die van invloed is op de werkzaamheid. Het wordt aanbevolen de frequentie van LDL-C-beoordeling tijdens dergelijk gelijktijdig gebruik te verhogen en te overwegen de dosis Lojuxta te verhogen om te zorgen voor behoud van de gewenste mate van werkzaamheid als de CYP3A4-inductor bedoeld is voor chronisch gebruik.
Galzuurbindende stoffen	Lomitapide is niet getest op de interactie met galzuurbindende stoffen (harsen zoals colesevelam en colestyramine).	Omdat galzuurbindende stoffen van invloed kunnen zijn op de absorptie van orale geneesmiddelen, dienen zij ten minste vier uur vóór of vier uur na Lojuxta te worden toegediend.

Effecten van lomitapide op andere geneesmiddelen

HMG-CoA-reductaseremmers ('statines')

Lomitapide verhoogt de plasmaconcentraties van statines. Wanneer lomitapide 60 mg tot steady state werd toegediend voorafgaand aan simvastatine 40 mg stegen de AUC en C_{\max} van simvastatinezuur met respectievelijk 68% en 57%. Wanneer lomitapide 60 mg tot steady state werd toegediend voorafgaand aan atorvastatine 20 mg stegen de AUC en C_{\max} van atorvastatinezuur met respectievelijk 52% en 63%. Wanneer lomitapide 60 mg tot steady state werd toegediend voorafgaand aan rosuvastatine 20 mg steeg de T_{\max} van rosuvastatinezuur van één uur tot vier uur, steeg de AUC met 32% en bleef de C_{\max} ongewijzigd. Het risico op myopathie bij simvastatine is dosisgerelateerd. Het gebruik van Lojuxta is gecontra-indiceerd bij patiënten die worden behandeld met hoge doses simvastatine (> 40 mg) (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Coumarine-antistollingsmiddelen

Wanneer lomitapide 60 mg tot steady state werd toegediend en 6 dagen volgend op warfarine 10 mg steeg de INR met een factor 1,26. AUC's voor R(+)-warfarine en S(-)-warfarine stegen respectievelijk 25% en 30%. C_{\max} voor R(+)-warfarine en S(-)-warfarine steeg met respectievelijk 14% en 15%. Bij patiënten die gelijktijdig coumarines (zoals warfarine) en Lojuxta gebruiken, moet de INR worden

bepaald voordat de behandeling met Lojuxta wordt gestart en dient regelmatig controle plaats te vinden, waarbij de dosering van de coumarines op klinische indicatie wordt aangepast (zie rubriek 4.4).

Fenofibraat, niacine en ezetimib

Wanneer lomitapide tot steady state werd toegediend voorafgaand aan 145 mg gemicroniseerd fenofibraat, 1.000 mg niacine met verlengde afgifte of 10 mg ezetimib werden er geen klinisch significante effecten op de blootstelling van deze geneesmiddelen waargenomen. Dosisaanpassing is niet nodig bij gelijktijdig gebruik met Lojuxta.

Orale anticonceptiemiddelen

Wanneer lomitapide 50 mg tot steady state werd toegediend gelijktijdig met orale anticonceptiemiddelen op basis van oestrogeen werd geen klinisch betekenisvol of statistisch significant effect op de farmacokinetiek van de componenten van het orale anticonceptiemiddel (ethinylestradiol en 17-deacetylnorgestimaat, de metaboliet van norgestimaat) waargenomen. Lomitapide zal naar verwachting niet rechtstreeks van invloed zijn op de werkzaamheid van orale anticonceptiemiddelen op basis van oestrogeen; de hormoonabsorptie kan echter afnemen als gevolg van diarree en/of braken. In gevallen van aanhoudende of ernstige diarree en/of braken gedurende meer dan twee dagen dienen gedurende zeven dagen na het verdwijnen van de symptomen aanvullende anticonceptie maatregelen te worden genomen.

P-gp-substraten

Lomitapide remt P-gp *in vitro* en kan de absorptie van P-gp-substraten verhogen. Gelijktijdige toediening van Lojuxta met P-gp-substraten (zoals aliskiren, ambrisentan, colchicine, dabigatran-etexilaat, digoxine, everolimus, fexofenadine, imatinib, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazol, ranolazine, saxagliptine, sirolimus, sitagliptine, talinolol, tolvaptan, topotecan) kan de absorptie van P-gp-substraten verhogen. Dosisverlaging van het P-gp-substraat moet worden overwogen bij gelijktijdig gebruik met Lojuxta.

In-vitro beoordeling van geneesmiddelinteracties

Lomitapide remt CYP3A4. Lomitapide veroorzaakt geen inductie van de CYP's 1A2, 3A4 of 2B6 en remt de CYP's 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 en 2E1 niet. Lomitapide is geen P-gp-substraat maar remt P-gp wel. Lomitapide remt de borstkankerresistentieproteïne (BCRP) niet.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gebruik door vrouwen die zwanger kunnen worden

Voordat de behandeling wordt gestart bij vrouwen die zwanger kunnen worden, dient te worden bevestigd dat zij niet zwanger zijn, dient passend advies te worden verstrekt over effectieve anticonceptiemethoden en dient het gebruik van een effectief anticonceptiemiddel te worden gestart. Patiënten die orale anticonceptiemiddelen op basis van oestrogeen gebruiken, dienen te worden gewaarschuwd voor mogelijk verlies van de werkzaamheid ten gevolge van diarree en/of braken. Er dienen aanvullende anticonceptiemethoden te worden toegepast tot de symptomen verdwenen zijn (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Lojuxta is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Er zijn geen betrouwbare gegevens over het gebruik bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is ontwikkelingstoxiciteit gebleken (teratogeniciteit, embryotoxiciteit, zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is niet bekend.

Borstvoeding

Het is niet bekend of lomitapide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Vanwege het risico op bijwerkingen op basis van de bevindingen bij onderzoek met lomitapide bij dieren (zie rubriek 5.3) moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Lojuxta moet

worden gestaakt, waarbij het belang van het geneesmiddel voor de moeder in overweging moet worden genomen.

Vruchtbaarheid

Bij mannetjes- en vrouwtjesratten die lomitapide toegediend kregen, werden geen bijwerkingen op de vruchtbaarheid waargenomen bij systemische blootstellingen (AUC) die naar schatting vier à vijf keer zo hoog waren als bij mensen bij de maximaal aanbevolen dosis voor mensen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lojuxta heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De ernstigste bijwerkingen tijdens de behandeling waren afwijkende leveraminotransferasewaarden (zie rubriek 4.4).

De meest voorkomende bijwerkingen waren maag-darmeffecten. Gastro-intestinale bijwerkingen werden gemeld door 27 (93%) van de 29 patiënten in de klinische fase 3-studie. Bij 79% van de patiënten trad diarree op, bij 65% misselijkheid, bij 38% dyspepsie en bij 34% braken. Andere reacties die door ten minste 20% van de patiënten werden gemeld, waren onder andere buikpijn, abdominaal ongemak, opgezette buik, verstopping en flatulentie. Gastro-intestinale bijwerkingen traden vaker op tijdens de dosisverhogingsfase van het onderzoek en namen af zodra de maximaal verdraagbare dosis lomitapide was vastgesteld.

Ernstige gastro-intestinale bijwerkingen werden gemeld door 6 (21%) van de 29 patiënten in de klinische fase 3-studie, waarvan de meest voorkomende bijwerkingen diarree (4 patiënten, 14%), braken (3 patiënten, 10%), en buikpijn, opgezette buik en/of abdominaal ongemak (2 patiënten, 7%) waren. Gastro-intestinale reacties droegen bij aan de redenen voor vroegtijdig terugtrekken uit de studie van 4 (14%) patiënten.

Ernstige bijwerkingen die het meest werden gemeld waren diarree (4 proefpersonen, 14%), braken (3 proefpersonen, 10%), en een opgezette buik en een verhoging van ALAT (ieder 2 proefpersonen, 7%).

Tabellarisch overzicht van bijwerkingen

De onderstaande bijwerkingen zijn geclassificeerd naar systeem/orgaanklasse en frequentie, met de meest voorkomende bijwerkingen eerst. De frequentie van de bijwerkingen is als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

In Tabel 3 zijn alle bijwerkingen opgenomen die werden gemeld door de 35 patiënten die werden behandeld in het fase 2-onderzoek UP1001 en in het fase 3-onderzoek UP1002/AEGR-733-005 of het uitbreidingsonderzoek daarvan, AEGR-733-012.

Tabel 3: Frequentie van bijwerkingen bij HoFH-patiënten

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Gastro-enteritis
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust
	Niet bekend	Dehydratie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid Hoofdpijn Migrainehoofdpijn
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree Misselijkheid Braken Ongemak van de buik Dyspepsie Buikpijn Pijn in de bovenbuik Flatulentie Opgezette buik Obstipatie
	Vaak	Gastritis Rectale tenesmus Aerofagie Aandring tot defeceren Eructatie Vaak ontlasting Maagdilatatie Maagaandoening Gastro-oesofageale refluxaandoening Hemorroidale bloeding Regurgitatie
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hepatische steatose Hepatotoxiciteit Hepatomegalie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Ecchymose Papula Erythemateuze uitslag Xanthoom
	Niet bekend	Alopecia
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Niet bekend	Myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid
Onderzoeken	Zeer vaak	Verhoogde alanine-aminotransferase Verhoogde aspartaataminotransferase Gewichtsafname
	Vaak	Verhoogde international normalised ratio Verhoogde alkalische fosfatase in het bloed Verlaagd kaliumgehalte in het bloed Verlaagd caroteengehalte Abnormale international normalised ratio Abnormale leverfunctietestwaarden Verlengde protrombinetijd Verhoogde transaminasen Verlaagd gehalte vitamine E Verlaagd gehalte vitamine K

In Tabel 4 zijn alle bijwerkingen opgenomen die werden waargenomen bij proefpersonen die lomitapide als monotherapie toegediend kregen (N = 291), die werden behandeld in fase 2-onderzoeken met proefpersonen die een verhoogd LDL-C (N = 462) hadden.

Tabel 4: Frequentie van bijwerkingen bij patiënten met een verhoogd LDL-C

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Gastro-enteritis Gastro-intestinale infectie Influenza Nasofaryngitis Sinusitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Anemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust
	Soms	Uitdroging Verhoogde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Paresthesie Somnolentie
Oogaandoeningen	Soms	Oogzwellings
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Vertigo
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Faryngeale laesie Hoestsyndroom van de bovenste luchtwegen
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree Misselijkheid Flatulentie
	Vaak	Pijn in de bovenbuik Opgezette buik Buikpijn Braken Ongemak van de buik Dyspepsie Eructatie Pijn in de onderbuik Vaak ontlasting
	Soms	Droge mond Harde ontlasting Gastro-oesofageale refluxaandoening Abdominale gevoeligheid Epigastrisch ongemak Maagdilatatie Bloedbraken Bloeding laag in het maag-darmkanaal Reflux-oesofagitis
Lever- en galaandoeningen	Soms	Hepatomegalie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Blaren Droge huid Hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Spierspasmen
	Soms	Artralgie Myalgie Pijn in ledemaat Gezwellen gewrichten Trillende spieren

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Hematurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid Asthenie
	Soms	Pijn op de borst Koude rillingen Vroegtijdige verzadiging Loopstoornis Malaise Pyrexie
Onderzoeken	Vaak	Verhoogde alanine-aminotransferase Verhoogde aspartaataminotransferase Verhoogde leverenzymwaarden Abnormale leverfunctietestwaarden Verlaagd aantal neutrofielen Verlaagd aantal witte bloedcellen
	Soms	Gewichtsafname Serumbilirubine verhoogd Verhoogde gamma-glutamyltransferase Verhoogd percentage neutrofielen Proteïne in urine Verlengde protrombinetijd Abnormale longfunctietestwaarden Verhoogd aantal witte bloedcellen

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling in geval van een overdosis. In het geval van een overdosering moeten de symptomen van de patiënt worden behandeld en moeten zo nodig ondersteunende maatregelen worden getroffen. De leverwaarden dienen gemonitord te worden. Hemodialyse is waarschijnlijk niet nuttig, omdat lomitapide in hoge mate eiwitgebonden is.

Bij knaagdieren werden enkelvoudige orale doses lomitapide ≥ 600 zo hoog als de maximaal aanbevolen dosis voor mensen (1 mg/kg) goed verdragen. De maximaal toegediende dosis die in klinische onderzoeken aan mensen werd toegediend, was 200 mg als enkelvoudige dosis; er traden geen bijwerkingen op.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Lipidemodificerende middelen, overige lipidemodificerende middelen.
ATC-code: C10AX12

Werkingsmechanisme

Lomitapide is een selectieve remmer van microsomale transferproteïne (MTP), een intracellulaire lipide-transferproteïne die voorkomt in het lumen van het endoplasmatische reticulum en verantwoordelijk is voor het binden en tussen membranen heen en weer pendelen van individuele lipidemoleculen. MTP speelt een belangrijke rol bij de aanmaak van lipoproteïnen die apo-B bevatten

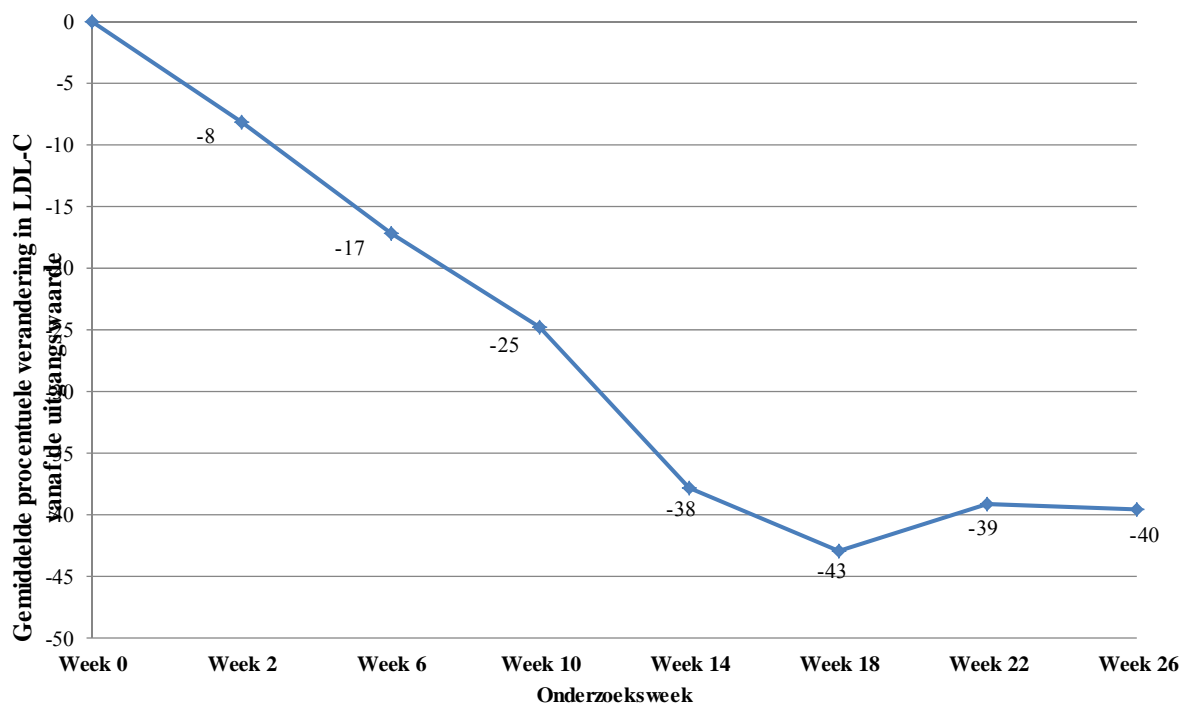
in de lever en de darmen. MTP-remming vermindert de afscheiding van lipoproteïnen en circulerende concentraties door lipoproteïnen gedragen lipiden zoals cholesterol en triglyceriden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een eenarmig, open-label onderzoek (UP1002/AEGR-733-005) werden de werkzaamheid en veiligheid van lomitapide beoordeeld wanneer het in combinatie met een vetarm dieet en andere lipideverlagende therapieën werd toegediend aan volwassen patiënten met HoFH. Patiënten werden bij aanvang van het onderzoek geïnstrueerd om een vetarm dieet (< 20% calorieën uit vet) en lipideverlagende therapieën, indien van toepassing met inbegrip van aferese, te volgen vanaf zes weken voor het begin van de behandeling tot ten minste week 26. De dosis lomitapide werd verhoogd van 5 mg tot een individueel vastgestelde maximaal verdraagbare dosis tot 60 mg. Na week 26 bleven de patiënten de behandeling met lomitapide volgen om te bepalen wat het effect op de lange termijn was en werd hen toegestaan de lipideverlagende achtergrondtherapieën te wijzigen. Het onderzoek voorzorg in een behandeling van in totaal 78 weken.

Er namen 29 patiënten deel aan het onderzoek, van wie 23 het hele onderzoek t/m week 78 voltooiden. Er namen 16 mannen (55%) en 13 vrouwen (45%) deel aan het onderzoek, met een gemiddelde leeftijd van 30,7 jaar, variërend van 18 tot 55 jaar. De gemiddelde dosis lomitapide was 45 mg in week 26 en 40 mg in week 78. In week 26 bedroeg de gemiddelde procentuele verandering in LDL-C vanaf de uitgangswaarde -40% ($p < 0,001$) in de intent-to-treat-populatie (ITT-populatie). De gemiddelde procentuele verandering vanaf de uitgangswaarde t/m week 26, waarbij voor iedere beoordeling werd uitgegaan van de LOCF-methode (methode waarbij de gegevens van de laatste waarneming worden gebruikt), wordt weergegeven in figuur 1.

Figuur 1: Gemiddelde procentuele veranderingen in LDL-C vanaf de uitgangswaarde t/m week 26 (het primaire eindpunt) in het hoofdonderzoek naar de werkzaamheid UP1002/AEGR-733-005, waarbij voor iedere beoordeling werd uitgegaan van de LOCF-methode (N = 29)



Veranderingen in lipiden en lipoproteïnen t/m week 26 en week 78 van de behandeling met lomitapide worden weergegeven in Tabel 5.

Tabel 5: Absolute waarden en procentuele veranderingen in lipiden en lipoproteïnen vanaf de uitgangswaarde tot week 26 en 78 (hoofdonderzoek naar de werkzaamheid UP1002/AEGR-733-005)

Parameter (eenheden)	Uitgangswaarde	Week 26/LOCF (N = 29)			Week 78 (N = 23)		
	Gemiddeld (SD)	Gemiddeld (SD)	%-verandering	p-waarde ^b	Gemiddeld (SD)	%-verandering	p-waarde ^b
LDL-C, direct (mg/dl)	336 (114)	190 (104)	-40	< 0,001	210 (132)	-38	< 0,001
Totaal cholesterol (TC) (mg/dl)	430 (135)	258 (118)	-36	< 0,001	281 (149)	-35	< 0,001
Apolipoproteïne-B (apo-B) (mg/dl)	259 (80)	148 (74)	-39	< 0,001	151 (89)	-43	< 0,001
Triglyceriden (TG) (mg/dl) ^a	92	57	-45	0,009	59	-42	0,012
Non-high-density-lipoproteïne-cholesterol (non-HDL-C) (mg/dl)	386 (132)	217 (113)	-40	< 0,001	239 (146)	-39	< 0,001
Very-low-density-lipoproteïne-cholesterol (VLDL-C) (mg/dl)	21 (10)	13 (9)	-29	0,012	16 (15)	-31	0,013
Lipoproteïne (a) (Lp(a)) (nmol/l) ^a	66	61	-13	0,094	72	-4	< 0,842
High-density-lipoproteïne-cholesterol (HDL-C) (mg/dl)	44 (11)	41 (13)	-7	0,072	43 (12)	-4,6	0,246

^a mediaan weergegeven voor TG en Lp(a); p-waarde op basis van de gemiddelde procentuele verandering

^b p-waarde op basis van de gemiddelde procentuele verandering vanaf de uitgangswaarde op basis van gepaarde t-test

Zowel op week 26 als op week 78 waren er significante verlagingen in LDL-C, TC, apo-B, TG, non-HDL-C en VLDL-C, en er waren veranderingen in HDL-C, die op week 26 vaak gedaald en op week 78 tot de uitgangswaarde teruggekeerd was.

De invloed van Lojuxta op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is niet vastgesteld.

Bij aanvang van de behandeling gebruikte 93% een statine, 76% ezetimib, 10% niacine, 3% een galzuurbindende stof en 62% aferese. Bij 15 van de 23 (65%) patiënten was de lipideverlagende behandeling verlaagd in week 78, met inbegrip van geplande en ongeplande verlagingen/onderbrekingen. De aferese werd bij 3 van de 13 patiënten gestaakt in week 26 en de frequentie van de aferese werd bij 3 patiënten verlaagd, waarbij het lage LDL-C-gehalte t/m week 78 aanhield. Het klinische voordeel van verlaging van de lipideverlagende achtergrondtherapie, met inbegrip van aferese, is onzeker.

Van de 23 patiënten die de behandeling voltooiden t/m week 78, hadden er 19 (83%) LDL-C-verlagingen $\geq 25\%$, waarbij op dat moment 8 (35%) patiënten een LDL-C < 100 mg/dl hadden en 1 een LDL-C < 70 mg/dl.

In dit onderzoek traden bij 10 patiënten verhogingen van ASAT en/of ALAT > 3 x ULN op (zie Tabel 6).

Tabel 6: Hoogste leverfunctietestresultaten na eerste dosis (hoofdonderzoek naar de werkzaamheid UP1002/AEGR-733-005)

Parameter/Afwijking	N (%)
ALAT	
Aantal patiënten dat is beoordeeld	29
> 3 tot ≤ 5 x ULN	6 (20,7)
> 5 tot ≤ 10 x ULN	3 (10,3)
> 10 tot ≤ 20 x ULN	1 (3,4)
> 20 x ULN	0
ASAT	
Aantal patiënten dat is beoordeeld	29
> 3 tot ≤ 5 x ULN	5 (17,2)
> 5 tot ≤ 10 x ULN	1 (3,4)
> 10 tot ≤ 20 x ULN	0
> 20 x ULN	0

Verhogingen van ALAT en/of ASAT > 5 x ULN werden behandeld door de dosis lomitapide te verlagen of de toediening tijdelijk te staken; alle patiënten waren in staat de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel voort te zetten. Er werden geen klinisch betekenisvolle verhogingen van totaal bilirubine of alkalische fosfatase waargenomen. Het levervet werd tijdens de klinische studie bij alle patiënten die hiervoor in aanmerking kwamen prospectief gemeten met behulp van MRS (Tabel 7). Uit gegevens over personen bij wie metingen werden herhaald na stopzetting van de behandeling met lomitapide, blijkt dat ophoping van levervet reversibel is, maar het is niet bekend of er histologische gevolgen zijn.

Tabel 7: Maximale categorische veranderingen van het percentage levervet (hoofdonderzoek naar de werkzaamheid UP1002/AEGR-733-005)

Maximale absolute stijging van het percentage levervet	Werkzaamheidsfase week 0-26 N (%)	Veiligheidsfase week 26-78 N (%)	Hele studie week 0-78 N (%)
Aantal evalueerbare patiënten	22	22	23
≤ 5%	9 (41)	6 (27)	5 (22)
> 5% tot ≤ 10%	6 (27)	8 (36)	8 (35)
> 10% tot ≤ 15%	4 (18)	3 (14)	4 (17)
> 15% tot ≤ 20%	1 (5)	4 (18)	3 (13)
> 20% tot ≤ 25%	1 (5)	0	1 (4)
> 25%	1 (5)	1 (5)	2 (9)

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Lojuxta in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met HoFH (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SmPC zal zo nodig aangepast worden met de beschikbare informatie van het referentiegeneesmiddel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absolute orale biologische beschikbaarheid van lomitapide is 7%. Absorptie wordt niet beperkt door penetratie van de darmbarrière door de werkzame stof maar wordt vooral beïnvloed door een uitgebreid first pass-effect. De piekplasmaconcentraties van lomitapide werden 4-8 uur na orale toediening bereikt. De farmacokinetiek van lomitapide is ongeveer dosisproportioneel voor orale enkelvoudige doses binnen het therapeutisch bereik. Doses hoger dan 60 mg wijzen op een trend naar non-lineariteit en worden niet aanbevolen.

Na meervoudige dosering stegen C_{max} en AUC ongeveer evenredig met de dosis lomitapide. C_{max} en AUC stegen na een vetrijke maaltijd (respectievelijk 77% en 58%) alsook na een vetarme maaltijd (respectievelijk 70% en 28%). De ophoping van lomitapide in plasma kwam overeen met de voorspelde ophoping na een enkelvoudige dosis volgend op een eenmaal daagse dosering hoger dan 25 mg gedurende maximaal vier weken. De interindividuele variabiliteit in de AUC van lomitapide was ongeveer 50%.

In steady state was de ophoping van lomitapide 2,7 bij 25 mg en 3,9 bij 50 mg.

Distributie

Na intraveneuze toediening was het verdelingsvolume van lomitapide hoog (gemiddelde = 1.200 liter) ondanks een hoge plasma-eiwitbinding (> 99,8%). Bij onderzoek bij dieren was de concentratie lomitapide in de lever hoog (factor 200).

Biotransformatie

Lomitapide wordt in hoge mate gemetaboliseerd, vooral door CYP3A4. De CYP-isovormen 2E1, 1A2, 2B6, 2C8 en 2C19 spelen een kleinere rol en de isovormen 2D6 en 2C9 spelen geen rol bij het metabolisme van lomitapide.

Eliminatie

Na toediening van een radioactief gelabelde dosis orale oplossing aan gezonde proefpersonen werd 93% van de toegediende dosis in de urine en feces teruggevonden. Ongeveer 33% van de radioactiviteit werd als metabolieten in de urine uitgescheiden. Het restant werd in de feces uitgescheiden, vooral als geoxideerde metabolieten. De eliminatiehalfwaardetijd van lomitapide was ongeveer 29 uur.

Speciale patiëntengroepen

De gegevens van de klinische hoofdstudie werden geanalyseerd wat betreft het effect van potentiële co-variabelen op de blootstelling van lomitapide. Van de onderzochte parameters (ras, body mass index (BMI), geslacht, gewicht, leeftijd) kon alleen BMI worden geclassificeerd als een potentiële co-variabele.

Leeftijd en geslacht

Er was geen klinisch relevant effect van de leeftijd (18-64 jaar) of het geslacht op de farmacokinetiek van lomitapide. Lomitapide is niet onderzocht bij patiënten van 65 jaar of ouder.

Ras

Er zijn geen doseringsaanpassingen nodig voor blanke of Latijns-Amerikaanse patiënten. Er is onvoldoende informatie om te kunnen bepalen of een dosisaanpassing nodig is bij gebruik van Lojuxta bij andere rassen. Aangezien de dosis van het geneesmiddel geleidelijk wordt verhoogd op basis van het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van de individuele patiënt, wordt op basis van ras echter geen dosisaanpassing aanbevolen.

Nierinsufficiëntie

In de populatie met nierfunctiestoornis werd lomitapide alleen onderzocht bij patiënten met nierfalen in het eindstadium (ESRD). Een farmacokinetisch onderzoek bij patiënten met ESRD die hemodialyse ondergingen, wees op een stijging van 36% van de gemiddelde plasmaconcentratie van lomitapide ten opzichte van gezonde overeenkomende controlepersonen. De terminale halfwaardetijd van lomitapide werd niet beïnvloed.

Leverinsufficiëntie

Er werd een open-label onderzoek met enkelvoudige dosis uitgevoerd ter beoordeling van de farmacokinetiek van 60 mg lomitapide bij gezonde vrijwilligers met een normale leverfunctie ten opzichte van patiënten met lichte (Child-Pugh A) en matige (Child-Pugh B) leverfunctiestoornis. Bij patiënten met matige leverfunctiestoornis waren de AUC en C_{max} van lomitapide respectievelijk 164% en 361% hoger dan bij gezonde vrijwilligers. Bij patiënten met lichte leverfunctiestoornis waren de AUC en C_{max} van lomitapide respectievelijk 47% en 4% hoger dan bij gezonde vrijwilligers. Lojuxta is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score 10-15).

Pediatrische patiënten

Lomitapide is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 18 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitsonderzoeken met herhaalde orale doses bij knaagdieren en honden waren de voornaamste geneesmiddelgerelateerde bevindingen lipide-ophoping in de dunne darm en/of lever in verband met een verlaging van de cholesterol- en/of triglyceridenwaarden in het serum. Deze veranderingen zijn secundair aan het werkingsmechanisme van lomitapide. Andere levergerelateerde veranderingen in de toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses bij ratten en honden waren onder andere verhoogde serumaminotransferasen, subacute ontsteking (alleen bij ratten) en single-cell necrose. In een één jaar durend onderzoek met herhaalde doses bij honden traden geen microscopische veranderingen op in de lever hoewel er bij teven een minimale verhoging van ASAT in het serum optrad.

Bij knaagdieren werd pulmonaire histiocytose waargenomen. Bij honden werd een verlaging van de parameters van rode bloedcellen alsook poikilocytose en/of anisocytose waargenomen. In een zes maanden durend onderzoek bij honden werd testiculaire toxiciteit waargenomen bij een blootstelling die 205 maal zo hoog was als die bij mensen (AUC) bij 60 mg. In een één jaar durend onderzoek bij honden werden geen bijwerkingen op de testes waargenomen bij een blootstelling die 64 maal zo hoog was als die bij mensen (AUC) bij 60 mg.

In een diëtisch carcinogeniciteitsonderzoek bij muizen werd lomitapide gedurende maximaal 104 weken toegediend met doses variërend van 0,3 tot 45 mg/kg/dag. Er was sprake van een statistisch significante toename van de incidentie van leveradenomen en -carcinomen bij doses $\geq 1,5$ mg/kg/dag bij mannetjes (≥ 2 keer de blootstelling bij mensen bij 60 mg per dag op basis van AUC) en $\geq 7,5$ mg/kg/dag bij vrouwtjes (≥ 9 keer de blootstelling bij mensen bij 60 mg op basis van AUC). De incidentie van dunnedarmcarcinomen en/of gecombineerde adenomen en carcinomen (zeldzame tumoren bij muizen) nam significant toe bij doses ≥ 15 mg/kg/dag bij mannetjes (≥ 26 keer de blootstelling bij mensen bij 60 mg per dag op basis van AUC) en 15 mg/kg/dag bij vrouwtjes (22 keer de blootstelling bij mensen bij 60 mg op basis van AUC).

In een oraal carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten werd lomitapide maximaal 99 weken toegediend met doses tot 7,5 mg/kg/dag bij mannetjes en 2,0 mg/kg/dag bij vrouwtjes. Focale leverfibrose werd waargenomen bij mannetjes en vrouwtjes en cystische leverdegeneratie werd alleen bij mannetjes waargenomen. Bij mannetjes die een hoge dosis toegediend kregen, werd een toegenomen incidentie van acinaire-celadenoom van de pancreas waargenomen bij een blootstelling die zes keer zo hoog was als die bij mensen bij 60 mg op basis van AUC.

Lomitapide bleek bij een reeks *in vitro*- en *in vivo*-onderzoeken niet mutageen of genotoxisch te zijn.

Lomitapide was niet van invloed op de voortplantingsfunctie bij vrouwtjesratten bij doses tot 1 mg/kg of mannetjesratten bij doses tot 5 mg/kg. Systemische blootstellingen aan lomitapide bij deze doses waren naar schatting vier keer (vrouwtjes) en vijf keer (mannetjes) zo hoog als de blootstelling bij mensen bij 60 mg op basis van AUC.

Lomitapide was teratogeen bij ratten bij het ontbreken van maternale toxiciteit bij een blootstelling (AUC) die naar schatting tweemaal zo hoog was als die bij mensen bij 60 mg. Er waren geen aanwijzingen voor embryofetale toxiciteit bij konijnen bij een dosis die drie keer zo hoog was als de maximaal aanbevolen dosis voor mensen (MRHD) van 60 mg op basis van het lichaamsoppervlak. Er werd embryofetale toxiciteit waargenomen bij konijnen bij het ontbreken van maternale toxiciteit bij $\geq 6,5$ keer de MRHD. Bij fretten was lomitapide zowel maternaal toxisch als teratogeen bij < 1 keer de MRHD.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Gepregelatineerd zetmeel (maïs)
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Omhulsel van de capsule

Lojuxta 5 mg, 10 mg harde capsule

Gelatine
Titaniumdioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)

Lojuxta 20 mg harde capsule

Gelatine
Titanium dioxide (E171)

Lojuxta 30 mg harde capsule

Gelatine
Titanium dioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)

Lojuxta 40 mg, 60 mg harde capsule

Gelatine

Titaniumdioxide (E171)

Geel ijzeroxide (E172)

Drukinkt

Schellak

Zwart ijzeroxide (E172)

Propyleenglycol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE) afgesloten met een inductieverzegeling van polyester/aluminiumfolie/karton en een schroefdop van polypropyleen.

Verpakkingsgrootten:

28 capsules

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amryt Pharmaceuticals DAC

45 Mespil Road

Dublin 4

Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/851/001 – Lojuxta 5 mg harde capsule

EU/1/13/851/002 – Lojuxta 10 mg harde capsule

EU/1/13/851/003 – Lojuxta 20 mg harde capsule

EU/1/13/851/004 – Lojuxta 30 mg harde capsule

EU/1/13/851/005 – Lojuxta 40 mg harde capsule

EU/1/13/851/006 – Lojuxta 60 mg harde capsule

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 juli 2013

Datum van laatste verlenging: 26 mei 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.