

Lojuxta



FrostPharma

Kapsel, hård 10 mg
(Hård kapsel)

Medel som påverkar serumlipidnivåerna, övriga medel som påverkar serumlipidnivåerna. ATC-kod: C10AX12

Aktiv substans:

Lomitapid

ATC-kod:

C10AX12

Läkemedel från FrostPharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen

Texten nedan gäller för:

Lojuxta kapsel, hård 30 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg och 60 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2019-08-23

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny

säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

Lojuxta är avsett som ett tillägg till en fettsnål kost och andra lipidsänkande läkemedel med eller utan lågdensitetslipoprotein (LDL) aferes till vuxna patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH).

Genetisk bekräftelse av HoFH ska alltid inhämtas när så är möjligt. Andra former av primär hyperlipoproteinemi och sekundära orsaker till hyperkolesterolemi (t.ex. nefrotiskt syndrom, hypotyreoidism) måste uteslutas.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion och de med oförklarade kvarstående onormala leverfunktionsvärden (se avsnitt Dosering).
- Patienter med känd betydande eller kronisk tarmsjukdom såsom inflammatorisk tarmsjukdom eller malabsorption.
- Samtidig administrering av >40 mg simvastatin (se avsnitt Interaktioner).
- Samtidig användning av Lojuxta och starka eller måttliga cytokrom P450 (CYP) 3A4-hämmare (t.ex. azoler mot svamp såsom itrakonazol, flukonazol, ketokonazol, vorikonazol och posakonazol; makrolidantibiotika såsom erytromycin eller klaritromycin; ketolidantibiotika såsom telitromycin;

HIV-proteashämmare; kalciumkanalblockarna diltiazem och verapamil, och det antiarytmiska läkemedlet dronedaron [se avsnitt Interaktioner).

- Graviditet (se avsnitt Graviditet).

Dosering

Behandling med Lojuxta ska inledas och övervakas av läkare med särskild erfarenhet av behandling av lipidrubbningar.

Dosering

Rekommenderad startdos är 5 mg en gång dagligen. Efter 2 veckor kan dosen höjas, utifrån godtagbar säkerhet och tolerabilitet, till 10 mg. Därefter, med minst 4 veckors intervall, till 20 mg, 40 mg och till maximal rekommenderad dos på 60 mg (se avsnitt Biverkningar).

Dosen ska trappas upp gradvis för att minimera incidensen och svårighetsgraden av gastrointestinala biverkningar och förhöjda aminotransferasvärden.

Administrering tillsammans med mat kan öka exponeringen för lomitapid. Den ska tas på tom mage, minst 2 timmar efter kvällsmåltiden, eftersom fettinnehållet i en nyligen intagen måltid kan ge en negativ effekt på gastrointestinal tolerabilitet.

Förekomsten och svårighetsgraden av gastrointestinala biverkningar förknippade med användningen av Lojuxta minskar med en fettsnål kosthållning. Patienterna ska följa en kost som ger

dem mindre än 20 procent av energin från fett före insättningen av behandling och stå kvar på denna kost under behandlingen. Kostrådgivning ska tillhandahållas.

Patienterna bör avstå från grapefruktjuice (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner).

För patienter som står på en stabil underhållsdos av Lojuxta och får atorvastatin bör antingen:

- Separera doserna med 12 timmar.

ELLER

- Halvera dosen av Lojuxta.

Patienter med ordinationen 5 mg bör fortsätta med 5 mg. Försiktig upptitrering kan därefter övervägas i enlighet med LDL-C-svar och säkerhet/tolerabilitet. Vid utsättning av atorvastatin bör Lojuxta-dosen titreras upp i enlighet med LDL-C-svar och säkerhet/tolerabilitet.

För patienter som står på en stabil underhållsdos av Lojuxta och får någon annan svag CYP3A4hämmare bör doserna av läkemedlen (Lojuxta och den svaga CYP3A4-hämmaren) tas med 12 timmars mellanrum.

Överväg att begränsa den maximala Lojuxta-dosen i enlighet med önskat LDL-C-svar.

Iaktta extra försiktighet om mer än 1 svag CYP3A4-hämmare administreras tillsammans med Lojuxta.

Baserat på iakttagelser av sänkta nivåer av essentiella fettsyror och E-vitamin i kliniska studier bör patienter under hela behandlingen med Lojuxta inta ett dagligt kosttillskott på 400 IE E-vitamin och ungefär 200 mg linolsyra, 110 mg eikosapentaensyra (EPA), 210 mg alfalinolensyra (ALA) samt 80 mg dokosahexaensyra (DHA) per dag.

Särskilda populationer

Äldre population

Det finns begränsad erfarenhet av lomitapid för patienter i åldern 65 år eller äldre. Därför ska särskild försiktighet iakttas för dessa patienter.

Eftersom den rekommenderade doseringen innebär att starta med den lägsta dosen i doseringsintervallet och försiktigt trappa upp dosen efter den enskilda patientens tolerabilitet, rekommenderas ingen justering av doseringen för äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion

Lomitapid är kontraindicerat för patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion, inräknat patienter med oförklarade kvarstående onormala leverfunktionsvärden (se avsnitt Kontraindikationer och Farmakokinetik).

För patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A) bör dosen inte överstiga 40 mg dagligen.

Nedsatt njurfunktion

För dialysbehandlade patienter med terminal njursjukdom bör dosen inte överstiga 40 mg dagligen (se avsnitt Farmakokinetik).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för lomitapid för barn <18 år har inte fastställts och användning av detta läkemedel rekommenderas därför inte för barn. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Oral användning.

Varningar och försiktighet

Onormala leverenzymvärden och leverkontroll

Lomitapid kan orsaka förhöjda värden av leverenzymerna alaninaminotransferas [ALAT] och aspartataminotransferas [ASAT] och orsaka leversteatos (se avsnitt Farmakodynamik). Det har inte förekommit några samtidiga eller efterföljande kliniskt betydelsefulla förhöjningar av serumbilirubin, INR eller alkaliskt fosfatas. I vilken utsträckning lomitapid-associerad leversteatos ligger bakom de förhöjda aminotransferasvärdena är inte känt. Leverenzymförändringarna kan uppkomma när som helst under behandlingen men uppkommer oftast under upptrappning av dosen.

Trots att inga fall av leverdysfunktion (förhöjt aminotransferas med ökning av bilirubin eller INR [International Normalized Ratio]) eller leversvikt har rapporterats, finns det farhågor för att lomitapid skulle kunna framkalla steatohepatit, vilken med åren kan utvecklas till cirros. De kliniska studier som stödjer lomitapids säkerhet och effekt vid HoFH skulle osannolikt ha kunnat upptäcka detta oönskade resultat med tanke på deras storlek och duration.

Kontroll av leverfunktionsvärden

Mät ALAT, ASAT, alkalisk fosfatas, totalt bilirubin, gammaglutamyltransferas (gamma-GT) och serumalbumin innan behandling med Lojuxta sätts in. Detta läkemedel är kontraindicerat för patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion och dem med oförklarade kvarstående onormala leverfunktionsvärden. Om de initiala leverrelaterade värdena är onormala, överväg att sätta in läkemedlet efter lämplig utredning av hepatolog och efter att avvikelserna har förklarats eller värdena återgått till det normala.

Det första året ska leverrelaterade tester (åtminstone ALAT och ASAT) utföras före varje ökning av dosen eller varje månad, beroende på vilket som inträffar först. Efter det första året ska dessa tester utföras minst var 3:e månad och före varje ökning av dosen. Sänk Lojuxta-dosen om förhöjda aminotransferasvärden ses och avbryt behandlingen om de förhöjda värdena kvarstår eller är kliniskt signifikanta (se Tabell 1 för specifika rekommendationer).

Dosjustering baserad på förhöjda leveraminotransferaser

Tabell 1 sammanfattar rekommendationerna för dosjustering och kontroll av patienter som utvecklar förhöjda aminotransferaser under behandling med Lojuxta.

Tabell 1: Dosjustering och kontroll av patienter med förhöjda aminotransferaser

ALAT eller ASAT	Rekommendationer för behandling och kontroll*
≥3x och <5x ULN ("Upper Limit of Normal", övre normalgränsen)	<ul style="list-style-type: none">● Bekräfta förhöjningen med en upprepad mätning inom en vecka.

- Vid bekräftelse ska dosen sänkas och kompletterande leverrelaterade tester utföras om så inte redan gjorts (såsom alkaliskt fosfatas, totalt bilirubin och INR).
- Upprepa testerna varje vecka och avstå från dosering vid tecken på onormal leverfunktion (förhöjda bilirubin- eller INR-värden), om aminotransferasnivåerna överstiger 5x ULN, eller om aminotransferasnivåerna inte understiger 3x ULN inom cirka 4 veckor. Remittera patienter med kvarstående förhöjda aminotransferasvärden >3x ULN till hepatolog för vidare utredning.
- Om Lojuxta återinsätts efter att aminotransferasnivåerna gått tillbaka till <3x ULN, överväg att sänka dosen och kontrollera de leverrelaterade värdena oftare.

<p>≥5x ULN</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Avstå från dosering och utför kompletterande leverrelaterade tester om så inte redan gjorts (såsom alkaliskt fosfatas, totalt bilirubin och INR). Om aminotransferasnivåerna inte understiger 3x ULN inom cirka 4 veckor ska patienten remitteras till hepatolog för vidare utredning. ● Om Lojuxta återinsätts efter att aminotransferasnivåerna gått tillbaka till <3x ULN ska dosen sänkas och de leverrelaterade värdena kontrolleras oftare.

*Rekommendationer baserade på ett ULN på cirka 30-40 internationella enheter/l.

Om förhöjda aminotransferasvärden åtföljs av kliniska symtom på leverskada (såsom illamående, kräkningar, buksmärtor, feber, gulsot, letargi, influensaliknande symtom), ökat bilirubin ≥2x ULN, eller aktiv leversjukdom ska behandlingen med Lojuxta avbrytas och patienten remitteras till hepatolog för vidare utredning.

Behandlingen kan återupptas om nyttan anses överväga riskerna i samband med en potentiell leversjukdom.

Leversteatos och risk för progressiv leversjukdom

I överensstämmelse med lomitapids verkningsmekanism hade de flesta behandlade patienter ett ökat hepatiskt fettinnehåll. I en öppen fas 3-studie utvecklade 18 av 23 HoFH-patienter leversteatos (hepatiskt fett >5,56 procent) vid mätning genom nukleär magnetisk resonansspektroskopi (se avsnitt Farmakodynamik). Medianvärdet för absolut ökning av hepatiskt fett var 6 procent efter både 26 veckors och 78 veckors behandling, från 1 procent vid initial mätning, vid mätning genom nukleär magnetisk resonansspektroskopi. Leversteatos är en riskfaktor för progressiv leversjukdom inklusive steatohepatit och cirros. De långvariga följderna av leversteatos förknippad med lomitapidbehandling är inte kända. Kliniska data tyder på att ackumuleringen av hepatiskt fett är reversibel efter avbruten Lojuxta-behandling, men huruvida histologiska följdverkningar kvarstår är inte känt, särskilt efter långvarig användning.

Kontroll avseende progressiv leversjukdom.

Regelbunden screening avseende steatohepatit/fibros ska utföras vid initiering av behandling och på årlig basis med hjälp av följande bild- och biomarkörförhöjningar:

- Bildtagning avseende vävnadselasticitet, t.ex. Fibroscan, ARFI (acoustic radiation force impulse) eller elastografi genom magnetisk resonansundersökning (MR)
- Gamma-GT och serumalbumin för att upptäcka eventuell leverskada

- Minst en markör från vardera av följande kategorier:
- Högkänsligt C-reaktivt protein (hs-CRP), sänkningsreaktion (SR), CK-18-fragment, Nashtest (leverinflammation)
- Enhanced Liver Fibrosis (ELF) panel, Fibrometer, ASAT/ALAT-kvot, Fib-4-poäng, Fibrotest (leverfibros)

Dessa tester ska utföras och tolkas i samarbete mellan den behandlande läkaren och hepatologen. Leverbiopsi ska övervägas för patienter med resultat som tyder på steatohepatit eller fibros. Om en patient har steatohepatit eller fibros som bekräftats genom biopsi ska nytta-riskförhållandet omprövas och behandlingen avbrytas om så är nödvändigt.

Dehydrering

Rapporter om uttorkning och sjukhusvistelse hos patienter som behandlats med lomitapid har inkommit efter marknadsintroduktionen. Patienter som behandlas med lomitapid bör informeras om den potentiella risken för dehydrering i samband med gastrointestinala biverkningar och vidta försiktighetsåtgärder för att undvika vätskebrist.

Samtidig användning av CYP3A4-hämmare

Lomitapid verkar vara ett känsligt substrat för CYP3A4-metabolisering. CYP3A4-hämmare ökar exponeringen för lomitapid, där starka hämmare ökar exponeringen cirka 27 gånger. Samtidig användning av måttliga eller starka CYP3A4-hämmare och Lojuxta är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer). I de kliniska studierna med lomitapid utvecklade en patient med HoFH tydligt förhöjda aminotransferaser (ALAT 24x ULN, ASAT 13x ULN)

inom några dagar efter insättning av den starka CYP3A4-hämmaren klaritromycin. Om behandling med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare inte kan undvikas bör Lojuxta sättas ut medan behandlingen pågår.

Svaga CYP3A4-hämmare förväntas öka exponeringen för lomitapid när de tas samtidigt. Vid administrering med atorvastatin, bör Lojuxta-dosen antingen tas med 12 timmars mellanrum eller minskas till hälften (se avsnitt Dosering). Lojuxta-dosen bör administreras med 12 timmars mellanrum ifrån andra svaga CYP3A4-hämmare.

Samtidig användning av CYP3A4-inducerare

Läkemedel som inducerar CYP3A4 kan förväntas öka hastigheten och omfattningen av lomitapids metabolisering. CYP3A4-inducerare har en tidsberoende effekt, och det kan ta minst 2 veckor innan de når sin maximala effekt efter insättningen. På samma sätt kan det ta minst 2 veckor för CYP3A4-induceringen att avta efter utsättning.

Samtidig administrering av en CYP3A4-inducerare förväntas minska effekten av lomitapid. Eventuell påverkan på effekten kommer troligtvis att vara varierande. Vid samtidig administrering av CYP3A4-inducerare (dvs. aminoglutetimid, nafcillin, icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare, fenobarbital, rifampicin, karbamazepin, pioglitazon, glukokortikoider, modafinil och fenytoin) och Lojuxta, bör risken för en läkemedelsinteraktion som påverkar effekten beaktas. Användning av johannesört ska undvikas vid behandling med Lojuxta.

Det rekommenderas att utföra LDL-C-bedömning oftare vid sådan samtidig användning och att överväga att öka dosen av Lojuxta för

att säkerställa att den önskade effektnivån upprätthålls om CYP3A4-induceraren är avsedd för långvarig användning. Vid utsättning av en CYP3A4-inducerare bör man beakta risken för ökad exponering och det kan bli nödvändigt att sänka Lojuxta-dosen.

Samtidig användning av HMG-CoA-reduktashämmare ("statiner")

Lomitapid ökar plasmakoncentrationen av statiner. Patienter som får Lojuxta som tilläggsbehandling till en statin ska övervakas avseende biverkningar som förknippas med användning av höga doser av statiner. Statiner orsakar ibland myopati. I sällsynta fall kan myopati ta formen av rabdomyolys med eller utan akut njursvikt sekundär till myoglobinuri, vilket kan leda till dödsfall. Alla patienter som får lomitapid utöver en statin ska informeras om den potentiellt ökade risken för myopati och uppmanas att omedelbart rapportera all oförklarad muskelvärk, ömhet eller svaghet. Simvastatin-doser >40 mg ska inte användas tillsammans med Lojuxta (se avsnitt Kontraindikationer).

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice måste uteslutas från patienternas kost under behandling med Lojuxta.

Risk för supratherapeutisk eller subterapeutisk antikoagulation med kumarinbaserade antikoagulantia

Lomitapid ökar warfarins plasmakoncentrationer. Ökningar av Lojuxta-dosen kan leda till supratherapeutisk antikoagulation, och dossänkningar kan leda till subterapeutisk antikoagulation. Svårigheter att kontrollera INR bidrog till förtida avbrott från fas

3-studien för en av fem patienter som samtidigt tog warfarin. Patienter som tar warfarin bör genomgå regelbundna kontroller av INR, särskilt efter alla ändringar av Lojuxta-dosen. Warfarin-dosen ska justeras efter kliniskt behov.

Alkoholbruk

Alkohol kan öka de hepatiska fettnivåerna och inducera eller förvärra leverskada. I fas 3-studien rapporterade 3 av 4 patienter med ALAT-ökningar >5x ULN en alkoholkonsumtion som låg över protokollets rekommenderade gränser. Samtidigt intag av alkohol under lomitapidbehandling rekommenderas inte.

Hepatotoxiska läkemedel

Försiktighet ska iakttas när Lojuxta används tillsammans med andra läkemedel som är kända för sin potential för hepatotoxicitet, såsom isotretinoin, amiodaron, paracetamol (>4 g/dag i ≥ 3 dagar/vecka), metotrexat, tetracykliner och tamoxifen. Effekten av samtidig administrering av lomitapid och annat hepatotoxiskt läkemedel är inte känd. Tätare kontroll av leverrelaterade värden kan vara motiverad.

Minskat upptag av fettlösliga vitaminer och fettsyror i serum

Med tanke på dess verkningsmekanism i tunntarmen kan lomitapid minska upptaget av fettlösliga näringsämnen. I fas 3-studien fick patienterna dagliga kosttillskott av E-vitamin, linolsyra, ALA, EPA och DHA. I denna studie sjönk mediannivåerna i serum av E-vitamin, ALA, linolsyra, EPA, DHA och arakidonsyra från den initiala mätningen till vecka 26 men förblev ovanför den undre gränsen för referensintervallet. Inga oönskade kliniska följder av

dessa reduceringar sågs under behandling med lomitapid i upp till 78 veckor. Patienter som behandlas med Lojuxta bör ta dagliga kosttillskott med 400 internationella enheter E-vitamin och ungefär 200 mg linolsyra, 210 mg ALA, 110 mg EPA och 80 mg DHA.

Preventivmedelsåtgärder för fertila kvinnor

Innan behandling inleds för fertila kvinnor ska lämpliga råd ges om effektiva preventivmetoder och effektiv antikonception inledas. Patienter som tar östrogenbaserade orala preventivmedel ska informeras om risken för förlorad effekt till följd av diarré och/eller kräkningar (se avsnitt Interaktioner). Östrogeninnehållande orala antikonceptionsmedel är svaga CYP3A4-hämmare (se avsnitt Dosering).

Patienterna ska rådask att omedelbart kontakta läkare och sluta ta Lojuxta om de blir gravida (se avsnitt Graviditet).

Laktos

Lojuxta innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Interaktioner

Effekter av andra läkemedel på lomitapid och övriga interaktioner

Tabell 2: Interaktioner mellan Lojuxta och andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel	Effekter på lomitapidnivåer	Rekommendation beträffande samtidig administrering med Lojuxta
Hämmare av CYP3A4	<p>När lomitapid 60 mg gavs samtidigt med ketokonazol 200 mg två gånger dagligen, en stark hämmare av CYP3A4, ökade AUC för lomitapid cirka 27 gånger och ökade $C_{m_{ax}}$ cirka 15 gånger.</p> <p>Interaktion mellan måttliga CYP3A4-hämmare och lomitapid har inte studerats.</p> <p>Måttliga CYP3A4-hämmare antas ha en betydande påverkan på lomitapids farmakokinetik.</p> <p>Samtidig användning av måttliga CYP3A4-hämmare förväntas öka</p>	<p>Användning av starka eller måttliga hämmare av CYP3A4 är kontraindicerad med Lojuxta. Om behandling med azoler mot svamp (t.ex. itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol, posakonazol); det antiarytmiska läkemedlet dronedaron; makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin, klaritromycin); ketolidantibiotika (t.ex. telitromycin); HIV-proteashämmare; kalciumkanalblockerarna diltiazem och verapamil inte kan undvikas bör behandlingen med Lojuxta sättas ut</p>

	<p>lomitapidexponeringe n 4-10 gånger baserat på resultaten av studien med den starka CYP3A4-hämmaren ketokonazol och på historiska data för CYP3A4 testmodellen midazolam.</p> <p>Svaga CYP3A4-hämmare förväntas öka exponeringen för lomitapid betydligt när de administreras samtidigt</p> <p>När lomitapid 20 mg administrerades samtidigt som atorvastatin, en svag CYP3A4hämmare, ökade lomitapid AUC</p>	<p>medan behandlingen pågår (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).</p> <p>Grapefruktjuice är en måttlig hämmare av CYP3A4 och förväntas öka exponeringen för lomitapid betydligt. Patienter som tar Lojuxta bör undvika konsumtion av grapefruktjuice. Vid administrering med atorvastatin bör Lojuxta-dosen antingen tas med 12 timmars mellanrum från atorvastatin eller reduceras till hälften (se avsnitt Dosering). Lojuxta-dosen bör intas 12 timmar från andra svaga CYP3A4hämmare som ges samtidigt. Exempel på svaga CYP3A4-hämmare inkluderar:</p>
--	---	---

		alprazolam, amiodaron, amlodipin, atorvastatin, azitromycin, bikalutamid, cilostazol, cimetidin, ciklosporin, klotrimazol, fluoxetin, fluvoxamin,
Läkemedel	Effekter på lomitapidnivåer	Rekommendation beträffande samtidig administrering med Lojuxta
	och C_{max} till ungefär det dubbla. När lomitapid-dosen togs med 12 timmars mellanrum från atorvastatin observerades ingen ökning av klinisk betydelse. När lomitapid 20 mg administrerades samtidigt som eller med 12 timmars mellanrum från etinylestradiol/norges timat, en svag CYP3A4-hämmare,	fosaprepitant, ginkgo, blodstillia, isoniazid, ivakaftor, lacidipin, lapatinib, linagliptin, nilotinib, östrogeinnehållande orala antikonceptionsmedel , pazopanib, pepparmyntsolja, propiverin, ranitidin, ranolazin, roxitromycin, pomeranser, takrolimus, tikagrelor och tolvaptan. Denna lista är inte avsedd

	<p>observerades ingen kliniskt betydelsefull ökning av exponeringen för lomitapid.</p>	<p>att vara heltäckande och förskrivare ska kontrollera förskrivningsinformationen för läkemedel som ska administreras samtidigt med Lojuxta med avseende på potentiella CYP3A4-medierade interaktioner. Effekten av att administrera mer än en svag CYP3A4-hämmare har inte testats, men effekten på exponeringen för lomitapid förväntas bli större än vid samtidig administrering av de enskilda hämmarna och lomitapid. Iaktta extra försiktighet om mer än 1 svag CYP3A4-hämmare administreras</p>
--	--	---

		tillsammans med Lojuxta.
Inducerare av CYP3A4	Läkemedel som inducerar CYP3A4 kan förväntas öka hastigheten och omfattningen av lomitapids metabolisering. Följaktligen skulle detta minska effekten av lomitapid. Eventuell påverkan på effekten kommer troligtvis att vara varierande.	Vid samtidig administrering av CYP3A4-inducerare (dvs. aminoglutetimid, nafcillin, ickenukleosid omvänt transkriptashämmare, fenobarbital, rifampicin, karbamazepin, pioglitazon, johannesört, glukokortikoider, modafinil och fenytoin) och Lojuxta, bör risken för en läkemedelsinteraktion som påverkar effekten beaktas. Det rekommenderas att utföra LDL-C-bedömning oftare vid sådan samtidig användning och att överväga att öka dosen av Lojuxta för att säkerställa att den önskade

		effektnivån upprätthålls om CYP3A4-induceraren är avsedd för långvarig användning.
Gallsyrebindande läkemedel	Lomitapid har inte testats avseende interaktion med gallsyrebindande läkemedel (resiner såsom kolesevelam och kolestyramin).	Eftersom gallsyrebindande läkemedel kan interferera med absorptionen av orala läkemedel bör gallsyrebindande läkemedel tas minst 4 timmar före eller minst 4 timmar efter Lojuxta.

Lomitapids effekter på andra läkemedel

HMG-CoA-reduktashämmare ("statiner"): Lomitapid ökar plasmakoncentrationen av statiner. När lomitapid 60 mg administrerades till steady state före simvastatin 40 mg ökade AUC och C_{max} för simvastatinsyra med 68 procent respektive 57 procent. När lomitapid 60 mg administrerades till steady state före atorvastatin 20 mg, ökade AUC och C_{max} för atorvastatinsyra med 52 procent respektive 63 procent. När lomitapid 60 mg administrerades till steady state före rosuvastatin 20 mg, ökade T_{max} för rosuvastatin från 1 till 4 timmar, AUC ökade med 32 procent och dess C_{max} var oförändrat. Risken för myopati med

simvastatin är dosrelaterad. Användning av Lojuxta är kontraindicerad för patienter som behandlas med höga doser av simvastatin (>40 mg) (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Kumarinantikoagulantia: När lomitapid 60 mg administrerades till steady state och 6 dagar efter warfarin 10 mg, ökade INR 1,26 gånger. AUC för R(+)-warfarin och S(-)-warfarin ökade med 25 procent respektive 30 procent. C_{\max} för R(+)-warfarin och S(-)-warfarin ökade med 14 procent respektive 15 procent. För patienter som tar kumariner (såsom warfarin) och Lojuxta samtidigt ska INR bestämmas innan Lojuxta-behandling påbörjas och kontrolleras regelbundet. Doseringen av kumariner justeras efter kliniskt behov (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Fenofibrat, niacin och ezetimib: När lomitapid administrerades till steady state före mikroniserat fenofibrat 145 mg, niacin 1 000 mg med förlängd frisättning, eller ezetimib 10 mg, sågs inga kliniskt signifikanta effekter på exponeringen för något av dessa läkemedel. Inga dosjusteringar behövs vid samtidig administrering med Lojuxta.

Orala antikonceptionsmedel: När lomitapid 50 mg administrerades till steady state tillsammans med ett östrogenbaserat oralt antikonceptionsmedel sågs ingen kliniskt meningsfull eller statistiskt signifikant påverkan på farmakokinetiken för komponenterna i det orala antikonceptionsmedlet (etinylestradiol och 17-deacetylnorgestimat, metaboliten av norgestimat). Lomitapid förväntas inte direkt påverka effekten av östrogenbaserade orala antikonceptionsmedel. Däremot kan diarré och/eller kräkningar minska hormonabsorptionen. Vid långvarig

eller svår diarré och/eller kräkningar som pågår i över 2 dagar ska kompletterande preventivmetod användas under 7 dagar efter att symtomen försvunnit.

P-gp-substrat: Lomitapid hämmar P-gp *in vitro*, och kan öka absorptionen av P-gp-substrat. Samtidig administrering av Lojuxta och P-gp-substrat (t.ex. aliskiren, ambrisentan, kolkicin, dabigatranetexilat, digoxin, everolimus, fexofenadin, imatinib, lapatinib, maravirok, nilotinib, posakonazol, ranolazin, saxagliptin, sirolimus, sitagliptin, talinolol, tolvaptan, topotekan) kan öka absorptionen av P-gpsubstrat. Dosminskning av P-gp-substratet bör övervägas vid samtidig användning med Lojuxta.

In vitro-bedömning av läkemedelsinteraktioner: Lomitapid hämmar CYP3A4. Lomitapid inducerar inte CYP1A2, -3A4 eller -2B6, och hämmar inte CYP1A2, -2B6, -2C9, -2C19, -2D6 eller -2E1. Lomitapid är inte ett P-gp-substrat men hämmar P-gp. Lomitapid hämmar inte bröstcancerresistensprotein (BCRP).

Graviditet

Kategori B:3.

Innan behandling inleds för fertila kvinnor ska graviditet uteslutas, lämpliga råd om effektiva preventivmetoder ska ges och effektiv antikonception inledas. Patienter som tar östrogenbaserade orala preventivmedel ska informeras om risken för förlorad effekt till följd av diarré och/eller kräkningar. Kompletterande preventivmetoder ska användas tills symtomen försvunnit (se avsnitt Interaktioner).

Lojuxta är kontraindicerat under graviditet. Det finns inga tillförlitliga data från dess användning i gravida kvinnor. Djurstudier

har visat på utvecklingstoxicitet (teratogenicitet, embryotoxicitet, se avsnitt Prekliniska uppgifter). Den potentiella risken för människor är inte känd.

Amning

Grupp IVa.

Det är okänt om lomitapid utsöndras i bröstmjolk. På grund av potentialen för biverkningar baserat på fynd från djurstudier med lomitapid (se avsnitt Prekliniska uppgifter) ska ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med läkemedlet, efter att man tagit hänsyn till läkemedlets betydelse för modern.

Fertilitet

Inga biverkningar observerades på fertiliteten hos hon- eller hanråtta som fick lomitapid vid en systemisk exponering (AUC) som uppskattades vara 4 till 5 gånger högre än hos människa vid den maximala rekommenderade kliniska dosen (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Lojuxta har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste biverkningarna under behandling var onormala leveraminotransferasvärden (se avsnitt Varningar och försiktighet).

De vanligaste biverkningarna var gastrointestinala effekter. Gastrointestinala biverkningar rapporterades av 27 (93 procent) av 29 patienter i den kliniska fas 3-studien. Diarré inträffade hos 79 procent, illamående hos 65 procent, dyspepsi hos 38 procent, och kräkningar hos 34 procent av patienterna. Andra reaktioner som rapporterades av minst 20 procent av patienterna var buksmärta, bukbesvär, uppspänd buk, förstoppning och flatulens. Gastrointestinala biverkningar inträffade oftare under studiens dosupptrappningsfas och minskade i omfattning efter att den högsta tolererade lomitapid-dosen fastställdes hos patienterna.

Gastrointestinala biverkningar av svår intensitet rapporterades av 6 (21 procent) av 29 patienter i den kliniska fas 3-studien, där de vanligaste var diarré (4 patienter, 14 procent), kräkningar (3 patienter, 10 procent), samt buksmärta, uppspänd buk och/eller bukbesvär (2 patienter, 7 procent). Gastrointestinala reaktioner ingick i skälen till förtida avbrott av studien för 4 patienter (14 procent).

De vanligast rapporterade biverkningarna av svår intensitet var diarré (4 patienter, 14 procent), kräkningar (3 patienter, 10 procent) samt uppspänd buk och ALAT-ökning (2 patienter var, 7 procent).

Tabell över biverkningar

Frekvensen av biverkningarna definieras som: mycket vanliga ($>1/10$), vanliga ($>1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($>1/1\ 000$, $<1/100$), sällsynta ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), mycket sällsynta ($<1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3 är en lista över alla rapporterade biverkningar från de 35 patienter som behandlades i fas 2studien UP1001 och i fas 3-studien UP1002/AEGR-733-005 eller dess förlängningsstudie AEGR-733-012.

Tabell 3: Biverkningsfrekvens hos patienter med HoFH

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Gastroenterit
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Nedsatt aptit
	Ingen känd frekvens	Dehydrering
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel Huvudvärk Migrän
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré Illamående Kräkningar Bukbesvär Dyspepsi Buksmärta Övre buksmärta Flatulens Uppspänd buk Förstoppning
	Vanliga	Gastrit Rektal tenesmus Aerofagi Trängning till tarmtömning

		Eruktion Frekventa tarmtömningar Gastrisk dilatation Magsjukdom Gastroesofageal refluxsjukdom Hemorroidblödning Regurgitation
Lever och gallvägar	Vanliga	Leversteatos Levertoxicitet Hepatomegali
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Ekkymos Papula Erytematösa utslag Xantom
	Ingen känd frekvens	Alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ingen känd frekvens	Myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet
Undersökningar	Mycket vanliga	Alaninaminotransfera s-stegring Aspartataminotransfe ras-stegring Viktminskning
	Vanliga	Ökat internationellt normaliserat ratio (INR)

		Ökade alkaliska fosfataser i blodet Sänkt blodkalium Sänkt karoten Onormalt internationellt normaliserat ratio (INR) Onormalt leverfunktionsvärde Förlängd protrombintid Transaminasstegring Sänkt E-vitaminnivå Sänkt K-vitaminnivå
--	--	--

Tabell 4 är en lista över alla biverkningarna för patienter som fick lomitapid-monoterapi (N=291) vid behandling i fas 2-studier hos patienter med förhöjt LDL-C (N=462).

Tabell 4: Biverkningsfrekvens för patienter med förhöjt LDL-C

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Gastroenterit Gastrointestinal infektion Influensa Nasofaryngit Sinusit
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Anemi
Metabolism och nutrition	Vanliga	Nedsatt aptit
	Mindre vanliga	

		Dehydrering Ökad aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Paraesthesi Somnolens
Ögon	Mindre vanliga	Ögonsvullnad
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Svindel
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Faryngeal lesion Hostsyndrom i de övre luftvägarna
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré Illamående Flatulens
	Vanliga	Övre buksmärta Uppspänd buk Buksmärta Kräkningar Bukbesvär Dyspepsi Eruktion Nedre buksmärta Frekventa tarmtömningar
	Mindre vanliga	Muntorrhet Hård avföring Gastroesofageal refluxsjukdom Ömmande buk Epigastriska besvär Gastrisk dilatation Hematemes

		Nedre gastrointestinal blödning Refluxesofagit
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Hepatomegali
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Blåsor Torr hud Hyperhidros
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelkramper
	Mindre vanliga	Artralgi Myalgi Smärta i extremitet Svullna leder Muskelryckning
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Hematuri
Organsystem	Frekvens	Biverkning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet Asteni
	Mindre vanliga	Bröstsmärta Frossa Tidig mättnad Gångstörning Sjukdomskänsla Pyrexia
Undersökningar	Vanliga	Alaninaminotransfera s-stegring Aspartataminotransfe ras-stegring Ökade leverenzzymer Onormalt leverfunktionstest

		Minskat antal neutrofiler Minskat antal vita blodkroppar
	Mindre vanliga	Viktninskning Ökat bilirubin i blodet Gammaglutamyltransferas-stegring Ökad procentandel neutrofiler Protein i urinen Förlängd protrombintid Onormalt lungfunktionstest Ökat antal vita blodkroppar

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Det finns ingen specifik behandling i händelse av en överdos. Vid överdos ska patienten behandlas symtomatiskt och stödjande åtgärder ska sättas in vid behov. Leverrelaterade tester ska övervakas. Hemodialys är sannolikt inte till nytta eftersom lomitapid i hög grad är proteinbundet.

Enstaka orala doser av lomitapid i gnagare som var ≥ 600 gånger högre än den maximala rekommenderade kliniska dosen (1 mg/kg) tolererades väl. Den högsta dos som administrerats till människa i kliniska studier var 200 mg som en enstaka dos. Inga biverkningar uppstod.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Lomitapid är en selektiv hämmare av mikrosomalt transferprotein (MTP), vilket är ett intracellulärt lipidtransferprotein i det endoplasmatiska retiklets lumen som ansvarar för bindning och överföring av enskilda lipidmolekyler mellan membranen. MTP spelar en central roll i sammansättningen av apo B-innehållande lipoproteiner i lever och tarmar. Hämning av MTP minskar lipoproteinutsöndringen och cirkulerande koncentrationer av lipoproteinburna lipider, såsom kolesterol och triglycerider.

Klinisk effekt och säkerhet

I en enarmad öppen studie (UP1002/AEGR 733 005) utvärderades lomitapids effekt och säkerhet vid samtidig administrering med en fettsnål kost och andra lipidsänkande terapier hos vuxna patienter med HoFH. Patienterna instruerades att stå kvar på en fettsnål kost (<20 procent kalorier från fett) och sina lipidsänkande terapier vid

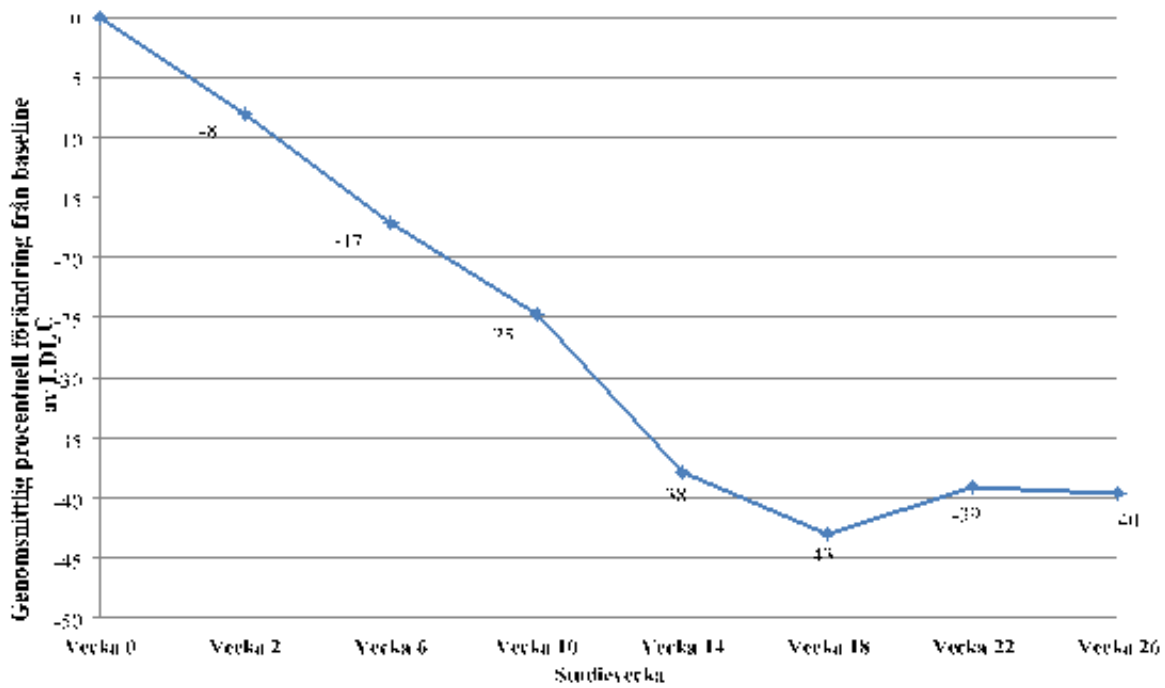
studieinträdet, inräknat aferes om relevant, från 6 veckor före baseline fram till åtminstone vecka 26. Lomitapid-dosen trappades upp från 5 mg till en individuellt bestämd högsta tolererad dos upp till 60 mg. Efter vecka 26 stod patienterna kvar på lomitapid för bestämning av effekterna av långtidsbehandling och tilläts ändra de lipidsänkande bakgrundsterapierna. Studien omfattade totalt 78 veckors behandling.

Tjugonio patienter registrerades i studien, av vilka 23 genomförde den fram till och med vecka 78. Sexton män (55 procent) och 13 kvinnor (45 procent) deltog, med en medelålder på 30,7 år och en spridning på 18 till 55 år. Genomsnittlig dos lomitapid var 45 mg vecka 26 och 40 mg vecka 78.

Vecka 26 var den genomsnittliga procentuella förändringen av LDL-C från baselinjärdet för LDL-C -40 procent ($p < 0,001$) i "intent to treat"-populationen. Genomsnittlig procentuell förändring från baseline till och med vecka 26 med hjälp av LOCF (Last Observation Carried Forward) till varje bedömning visas i figur 1.

Figur 1: Genomsnittliga procentuella förändringar från baseline av LDL-C i den större effektstudien UP1002/AEGR-733-005 fram till och med vecka 26 (primär endpoint) med hjälp av LOCF till varje bedömning (N=29)

Förändringar av lipider och lipoproteiner till och med vecka 26 och vecka 78 av lomitapidbehandlingen visas i Tabell 5.



Tabell 5: Absoluta värden och procentuella förändringar från baseline till vecka 26 och 78 av lipider och lipoproteiner (större effektstudien UP1002/AEGR-733-005)

Parameter (enheter)	Baseline	Vecka 26/LOCF (N=29)			Vecka 78 (N=23)		
	Medel (SD)	Medel (SD)	% förändring	p-värde ^b	Medel (SD)	% förändring	p-värde ^b
LDL-C, direkt (mg/dl)	336 (114)	190 (104)	-40	<0,001	210 (132)	-38	<0,001
Totalt kolesterol (TC) (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
Triglycerider (TG) (mg/dl) ^a	92	57	-45	0,009	59	-42	0,012
Non-HDL L-C (non-high density)	386 (132)	217 (113)	-40	<0,001	239 (146)	-39	<0,001

lipoprotein cholesterol (mg/dl)							
VLDL-C (very low density lipoprotein cholesterol) (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
HDL-C (high density lipoprotein cholesterol) (mg/dl)	44 (11)	41 (13)	-7	0,072	43 (12)	-4,6	0,246

^a Medianvärde presenterat för TG och Lp(a). p-värdet baseras på genomsnittlig procentuell förändring ^b p-värdet på genomsnittlig procentuell förändring från baseline baseras på parat t-test Både vid vecka 26 och vecka 78 förekom signifikant sänkta värden av

LDL-C, TC, apo B, TG, non-HDL-C, VLDL-C och förändringar av HDL-C tenderade att vara lägre vecka 26 och ha återgått till baseline vecka 78.

Effekten av Lojuxta på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet har inte bestämts.

Vid baseline stod 93 procent på en statin, 76 procent på ezetimib, 10 procent på niacin, 3 procent på ett gallsyrebindande läkemedel och 62 procent fick aferes. Femton av 23 (65 procent) patienter hade fått sin lipidsänkande behandling sänkt vecka 78, inräknat planerade och oplanerade reduceringar/avbrott. Aferesen avbröts hos 3 av 13 patienter som stod på den vid vecka 26, och frekvensen sänktes hos 3 patienter samtidigt som låga LDL-C-nivåer upprätthölls fram till och med vecka 78. Den kliniska nyttan av reducerad lipidsänkande bakgrundsterapi, däribland aferes, är inte säker.

Av de 23 patienter som genomgick behandlingen fram till och med vecka 26 hade 19 (83 procent) LDL-C-reduceringar ≥ 25 procent där 8 (35 procent) hade LDL-C < 100 mg/dl och 1 hade LDL-C < 70 mg/dl vid denna tidpunkt.

I denna studie fick 10 patienter ASAT- och/eller ALAT-ökningar > 3 x ULN (se Tabell 6).

Tabell 6: Högsta leverfunktionstestresultat efter första dosen (större effektstudien UP1002/AEGR-733-005)

Parameter/Onormalt värde	N (%)
ALAT	

Antal patienter med bedömningar	29
>3 till ≤5 x ULN	6 (20,7)
>5 till ≤10 x ULN	3 (10,3)
>10 till ≤20 x ULN	1 (3,4)
>20 x ULN	0
ASAT	
Antal patienter med bedömningar	29
>3 till ≤5 x ULN	5 (17,2)
>5 till ≤10 x ULN	1 (3,4)
>10 till ≤20 x ULN	0
>20 x ULN	0

ALAT- och/eller ASAT-ökningar >5 x ULN hanterades med en dosreducering eller genom att tillfälligt upphäva lomitapid-doseringen, och alla patienter kunde fortsätta behandlingen med studieläkemedlet. Inga kliniskt meningsfulla höjningar av totalt bilirubin eller alkaliskt fosfatas observerades. Hepatiskt fett mättes prospektivt med hjälp av nukleär magnetisk resonansspektroskopi hos alla lämpliga patienter under den kliniska studien (Tabell 7). Data från individer som genomgick upprepade mätningar efter att de avbrutit lomitapid-behandlingen visar att ackumuleringen av hepatiskt fett är reversibel, medan det inte är känt huruvida histologiska följdverkningar kvarstår.

Tabell 7: Högsta kategoriska förändringar i % hepatiskt fett (större effektstudien UP1002/AEGR-733-005)

Högst absolut ökning i % hepatiskt fett	Effektfas vecka 0-26 N (%)	Säkerhetsfas vecka 26-78 N (%)	Hela prövningen vecka 0-78 N (%)
---	-------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------

Antal bedömningsbara patienter	22	22	23
≤5 %	9 (41)	6 (27)	5 (22)
>5 % till ≤10 %	6 (27)	8 (36)	8 (35)
>10 % till ≤15 %	4 (18)	3 (14)	4 (17)
>15 % till ≤20 %	1 (5)	4 (18)	3 (13)
>20 % till ≤25 %	1 (5)	0	1 (4)
>25 %	1 (5)	1 (5)	2 (9)

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Lojuxta för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för HoFH (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Absorption

Den absoluta orala biotillgängligheten av lomitapid är 7 procent. Absorptionen är inte begränsad av den aktiva substansens passage genom tarmbarriären utan påverkas främst av en omfattande första passage-effekt. De högsta plasmakoncentrationerna av lomitapid uppnåddes 4-8 timmar efter oral dosering. Farmakokinetiken för lomitapid är i stora drag dosproportionell för orala enstaka doser inom behandlingsintervallet. Doser högre än 60 mg verkar ha tendens mot icke-linjäritet och rekommenderas inte.

Efter multipel dosering ökade C_{\max} och AUC i ungefärlig proportion till lomitapid-dosen. C_{\max} och AUC ökade efter både en måltid med hög fetthalt (77 procent respektive 58 procent) och en med låg fetthalt (70 procent respektive 28 procent). Ackumuleringen av lomitapid i plasma stämde överens med den som förutsågs efter en enstaka dos som gavs som en oral dosering överstigande 25 mg en gång dagligen i upp till 4 veckor.

Interindividuell variation av lomitapids AUC var cirka 50 procent. Vid steady state var ackumuleringen av lomitapid 2,7 vid 25 mg och 3,9 vid 50 mg.

Distribution

Efter intravenös administrering var lomitapids distributionsvolym hög (medel = 1 200 liter) trots en höggradig (>99,8 procent) bindning till plasmaprotein. I djurstudier var koncentrationen av lomitapid hög (200 gånger) i levern.

Metabolism

Lomitapid genomgår omfattande metabolisering, främst av CYP3A4. CYP-isoformerna 2E1, 1A2, 2B6, 2C8 och 2C19 är i mindre grad inblandade och isoformerna 2D6 och 2C9 är inte inblandade i lomitapids metabolism.

Eliminering

Efter administrering av en radiomärkt dos oral lösning till friska patienter återfanns 93 procent av den administrerade dosen i urinen och avföringen. Cirka 33 procent av radioaktiviteten utsöndrades i urinen som metaboliter. Återstoden utsöndrades i avföringen, främst som oxiderade metaboliter. Halveringstiden för lomitapids eliminering var cirka 29 timmar.

Särskilda populationer

Data i den pivotala kliniska studien analyserades avseende potentiella kovariaters påverkan på exponeringen för lomitapid. Av de undersökta parametrarna (ras, kroppsmasseindex (body mass index, BMI), kön, vikt, ålder) kunde bara BMI klassificeras som en potentiell kovariat.

Ålder och kön

Det fanns ingen kliniskt relevant effekt av ålder (18-64 år) eller kön på farmakokinetiken för lomitapid.

Ras

Ingen dosjustering krävs för kaukasiska eller latinamerikanska patienter. Det finns inte tillräcklig information för att avgöra om Lojuxta-dosen behöver justeras för andra raser. Eftersom läkemedlet doseras med upptrappning i enlighet med den enskilda patientens säkerhet och tolerabilitet rekommenderas dock ingen justering av doseringsschemat utifrån ras.

Nedsatt njurfunktion

I populationen med nedsatt njurfunktion studerades lomitapid bara på patienter med terminal njursjukdom (ESRD). En farmakokinetisk studie på patienter med ESRD som genomgick hemodialys visade att den genomsnittliga plasmakoncentrationen av lomitapid ökade med 36 procent jämfört med matchade friska kontrollpersoner. Den terminala halveringstiden för lomitapid påverkades inte.

Nedsatt leverfunktion

En öppen endosstudie utfördes för att utvärdera farmakokinetiken för 60 mg lomitapid hos friska frivilliga patienter med normal leverfunktion jämfört med patienter med lätt (Child-Pugh A) och måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion var lomitapids AUC och C_{\max} 164 procent respektive 361 procent högre, jämfört med hos friska frivilliga patienter. Hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion var lomitapids AUC och C_{\max} 47 procent respektive 4 procent högre, jämfört med hos friska frivilliga patienter. Lojuxta har inte studerats på patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng 10-15).

Pediatrik population

Lojuxta har inte undersökts på barn under 18 år.

Äldre population

Lojuxta har inte undersökts på patienter som är 65 år eller äldre.

Prekliniska uppgifter

Vid studier av toxicitet efter upprepade orala doser hos gnagare och hundar var de huvudsakliga läkemedelsrelaterade fynden lipidackumulering i tunntarmen och/eller levern associerad med sänkta kolesterol- och/eller triglyceridnivåer i serum. Dessa förändringar är sekundära till lomitapids verkningsmekanism. Andra leverrelaterade förändringar i studier av toxicitet efter upprepade doser hos råttor och hundar var förhöjda aminotransferaser i serum, subakut inflammation (endast

råttor) samt singelcellsnekros. I en 1-årig studie av upprepade doser som gavs till hundar sågs inga mikroskopiska förändringar i levern även om serum-ASAT var minimalt förhöjt hos tikar.

Lunghistiocytos sågs hos gnagare. Sänkta parametrar för röda blodkroppar samt poikilocytos och/eller anisocytos sågs hos hundar. Testikeltoxicitet sågs hos hundar vid 205 gånger den kliniska exponeringen (AUC) hos människa vid 60 mg i en 6-månadersstudie. Inga biverkningar på testiklarna sågs i en 1-årig studie på hundar vid 64 gånger den kliniska exponeringen hos människa vid 60 mg.

I en kostrelaterad karcinogenicitetsstudie på möss administrerades lomitapid i upp till 104 veckor till doser mellan 0,3 och 45 mg/kg/dag. Det fanns en statistiskt signifikant förhöjning av incidenserna av leveradenom och -carcinom vid doser på $\geq 1,5$ mg/kg/dag hos hanar (≥ 2 gånger den kliniska exponeringen hos människa vid 60 mg om dagen baserat på AUC) och $\geq 7,5$ mg/kg/dag hos honor (≥ 9 gånger den kliniska exponeringen hos människa vid 60 mg om dagen baserat på AUC).

Incidenserna av tunntarmscarcinom och/eller kombinerat -adenom och -carcinom (sällsynta tumörer hos möss) var signifikant förhöjda vid doser på ≥ 15 mg/kg/dag hos hanar (≥ 26 gånger den kliniska exponeringen hos människa vid 60 mg baserat på AUC) och vid 15 mg/kg/dag hos honor (22 gånger den kliniska exponeringen hos människa vid 60 mg baserat på AUC).

I en oral karcinogenicitetsstudie på råttor administrerades lomitapid i upp till 99 veckor vid doser upp till 7,5 mg/kg/dag till hanar och 2,0 mg/kg/dag till honor. Fokal leverfibros sågs hos hanar och honor och cystisk leverdegeneration sågs bara hos

hanar. Hos hanar som fick höga doser sågs en ökad incidens av acinärcellsadenom i pankreas vid en exponering som var 6 gånger den kliniska hos människa vid 60 mg baserat på AUC.

Lomitapid var inte mutagent eller gentoxiskt i ett stort antal *in vitro* - och *in vivo*-studier.

Lomitapid hade ingen effekt på honråttors reproduktionsfunktion vid doser upp till 1 mg/kg eller på hanråttor vid doser upp till 5 mg/kg. De systemiska exponeringarna för lomitapid vid dessa doser uppskattades till 4 gånger (honor) och 5 gånger (hanar) högre än den kliniska exponeringen hos människa vid 60 mg baserat på AUC.

Lomitapid var teratogent i råttor utan maternell toxicitet vid en exponering (AUC) som uppskattades till två gånger den kliniska exponeringen hos människa vid 60 mg. Det fanns inga tecken på embryo/fostertoxicitet hos kaniner vid 3 gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen till människa på 60 mg baserat på kroppsytta. Embryo-/fostertoxicitet sågs hos kaniner utan maternell toxicitet vid $\geq 6,5$ gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen till människa. Hos illrar var lomitapid både maternellt toxiskt och teratogent vid < 1 gång den maximala rekommenderade kliniska dosen till människa.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Lojuxta 5 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller lomitapidmesilat motsvarande 5 mg lomitapid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 70,12 mg laktos (som monohydrat) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Lojuxta 10 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller lomitapidmesilat motsvarande 10 mg lomitapid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 140,23 mg laktos (som monohydrat) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Lojuxta 20 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller lomitapidmesilat motsvarande 20 mg lomitapid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 129,89 mg laktos (som monohydrat) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Lojuxta 30 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller lomitapidmesilat motsvarande 30 mg lomitapid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 194,84 mg laktos (som monohydrat) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Lojuxta 40 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller lomitapidmesilat motsvarande 40 mg lomitapid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 259,79 mg laktos (som monohydrat) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Lojuxta 60 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller lomitapidmesilat motsvarande 60 mg lomitapid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 389,68 mg laktos (som monohydrat) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Pregelatiniserad stärkelse (majs)

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Mikrokristallin cellulosa

Laktosmonohydrat

Kolloidal vattenfri silikon

Magnesiumstearat

Kapselskal:

Lojuxta 5 mg, 10 mg hårda kapslar

Gelatin

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Lojuxta 20 mg hårda kapslar

Gelatin

Titandioxid (E171)

Lojuxta 30 mg hårda kapslar

Gelatin

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Lojuxta 60 mg hårda kapslar

Gelatin

Titandioxid (E171) Gul järnoxid (E172) Tryckbläck:

Shellack

Svart järnoxid (E172)

Propylenglykol

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Tillslut flaskan väl. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Kapsel, hård 30 mg Hård kapsel

Kapsel, hård 5 mg Hård kapsel

28 kapsel/kapslar burk (fri prissättning), EF

Kapsel, hård 10 mg Hård kapsel

28 kapsel/kapslar burk (fri prissättning), EF

Kapsel, hård 20 mg Hård kapsel

28 kapsel/kapslar burk (fri prissättning), EF

Kapsel, hård 60 mg Hård kapsel