

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lojuxta 5 mg Hartkapseln
Lojuxta 10 mg Hartkapseln
Lojuxta 20 mg Hartkapseln
Lojuxta 30 mg Hartkapseln
Lojuxta 40 mg Hartkapseln
Lojuxta 60 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lojuxta 5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Lomitapidmesilat entsprechend 5 mg Lomitapid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

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

Lojuxta 10 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Lomitapidmesilat entsprechend 10 mg Lomitapid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

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

Lojuxta 20 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Lomitapidmesilat entsprechend 20 mg Lomitapid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

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

Lojuxta 30 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Lomitapidmesilat entsprechend 30 mg Lomitapid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 194,84 mg Lactose (als Monohydrat) (siehe Abschnitt 4.4).

Lojuxta 40 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Lomitapidmesilat entsprechend 40 mg Lomitapid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 259,79 mg Lactose (als Monohydrat) (siehe Abschnitt 4.4).

Lojuxta 60 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Lomitapidmesilat entsprechend 60 mg Lomitapid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 389,68 mg Lactose (als Monohydrat) (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Lojuxta 5 mg Hartkapseln

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

Lojuxta 10 mg Hartkapseln

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

Lojuxta 20 mg Hartkapseln

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

Lojuxta 30 mg Hartkapseln

Bei der Kapsel handelt es sich um eine Hartkapsel mit einer Länge von 21,6 mm, mit orangefarbenem Oberteil/ gelbem Unterteil, mit dem Aufdruck „30 mg“ auf dem Unterteil und „A733“ auf dem Oberteil in schwarzer Tinte.

Lojuxta 40 mg Hartkapseln

Bei der Kapsel handelt es sich um eine Hartkapsel mit einer Länge von 23,4 mm, mit gelbem Oberteil/weißem Unterteil, mit dem Aufdruck „40 mg“ auf dem Unterteil und „A733“ auf dem Oberteil in schwarzer Tinte.

Lojuxta 60 mg Hartkapseln

Bei der Kapsel handelt es sich um eine Hartkapsel mit einer Länge von 23,4 mm, mit gelbem Oberteil/gelbem Unterteil, mit dem Aufdruck „60 mg“ auf dem Unterteil und „A733“ auf dem Oberteil in schwarzer Tinte.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lojuxta ist begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne Low-Density-Lipoprotein-Apherese (LDL-Apherese) bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) angezeigt.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg einmal täglich. Nach 2 Wochen kann die Dosis entsprechend dem LDL-C-Ansprechen bei einer akzeptablen Sicherheit und Verträglichkeit auf 10 mg und danach in Mindestabständen von 4 Wochen auf 20 mg, 40 mg und die empfohlene Höchstdosis von 60 mg erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Dosis sollte schrittweise erhöht werden, um die Inzidenz und Schwere gastrointestinaler Nebenwirkungen und erhöhter Aminotransferasen zu minimieren.

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

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

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

- ein zeitlicher Abstand von 12 Stunden zwischen den Arzneimitteldosen eingehalten werden
- ODER
- die Dosis von Lojuxta halbiert werden. Patienten mit einer Dosis von 5 mg sollten bei 5 mg bleiben.

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

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Leber (Child-Pugh A) sollten eine Dosis von 40 mg pro Tag nicht überschreiten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz sollte eine Dosis von 40 mg pro Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lomitapid bei Kindern im Alter von < 18 Jahren ist nicht erwiesen; daher wird die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern nicht empfohlen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Einnahme zusammen mit Nahrung kann die Exposition gegenüber Lomitapid erhöhen. Die Einnahme sollte auf nüchternen Magen erfolgen, mindestens 2 Stunden nach der Abendmahlzeit, da der Fettgehalt einer kürzlich eingenommenen Mahlzeit die gastrointestinale Verträglichkeit beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberenzym anomalies

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

unbekannt. Veränderungen der Leberenzymwerte können jederzeit während der Behandlung auftreten, treten allerdings meistens während der Dosisescalation auf.

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

Überwachung der Leberfunktionswerte

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

Während des ersten Jahres sollten vor jeder Dosiserhöhung oder monatlich, je nachdem, was zuerst eintritt, Leberuntersuchungen durchgeführt werden (mindestens ALT und AST). Nach dem ersten Jahr sollten diese Untersuchungen mindestens alle 3 Monate und vor jeder Dosiserhöhung durchgeführt werden. Die Dosis von Lojuxta sollte gesenkt werden, wenn erhöhte Aminotransferasen festgestellt werden, und die Behandlung sollte bei persistierenden oder klinisch signifikanten Erhöhungen abgebrochen werden (siehe Tabelle 1).

Dosisänderung auf Grundlage erhöhter hepatischer Aminotransferasen

Tabelle 1 fasst die Empfehlungen für Dosisanpassungen und die Überwachung bei Patienten zusammen, die während der Therapie mit Lojuxta erhöhte Aminotransferasen entwickeln.

Tabelle 1: Dosisanpassung und Überwachung bei Patienten mit erhöhten Aminotransferasen

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

ALT oder AST	Empfehlungen zu Behandlung und Überwachung*
≥ 5x ULN	<ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung sollte unterbrochen und zusätzliche Leberuntersuchungen durchgeführt werden, wenn diese nicht bereits stattgefunden haben (wie alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin und INR). Wenn die Aminotransferasespiegel innerhalb von etwa 4 Wochen nicht auf unter 3x ULN fallen, sollte der Patient zur weiteren Untersuchung an einen Hepatologen überwiesen werden. Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Lojuxta nach Rückbildung der Aminotransferasespiegel auf < 3x ULN sollte die Dosis gesenkt und häufiger Leberuntersuchungen durchgeführt werden.

*Empfehlungen basierend auf einem oberen Normwert von etwa 30-40 internationalen Einheiten/l.

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

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

Steatosis hepatis und das Risiko einer progressiven Lebererkrankung

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

Überwachung in Hinblick auf Nachweise einer progressiven Lebererkrankung

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

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

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

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

Dehydratation

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

Gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Hemmern

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

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

Gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren

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

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

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

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

Lomitapid erhöht die Plasmakonzentration von Statinen. Patienten, die Lojuxta zusätzlich zu einem Statin erhalten, sollten auf unerwünschte Ereignisse, die mit der Anwendung hoher Statin-Dosen assoziiert sind, überwacht werden. Statine führen gelegentlich zu Myopathie. In seltenen Fällen manifestiert sich die Myopathie als Rhabdomyolyse mit oder ohne akutem Nierenversagen aufgrund

von Myoglobinurie und kann einen tödlichen Ausgang haben. Alle Patienten, die Lomitapid zusätzlich zu einem Statin erhalten, sollten über das potenziell erhöhte Risiko einer Myopathie aufgeklärt werden und aufgefordert werden, ungeklärte Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitzuteilen. Simvastatin-Dosen von > 40 mg sollten nicht zusammen mit Lojuxta gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Grapefruitsaft

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

Risiko supratherapeutischer oder subtherapeutischer Antikoagulation mit Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ

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

Alkoholkonsum

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

Hepatotoxische Mittel

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

Verringerte Resorption von fettlöslichen Vitaminen und Fettsäuren im Serum

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

Maßnahmen zur Empfängnisverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter

Vor Beginn der Behandlung sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter eine angemessene Beratung zu wirksamen Methoden zur Empfängnisverhütung stattfinden und eine wirksame Empfängnisverhütung eingeleitet werden. Patientinnen, die östrogenbasierte orale Kontrazeptiva einnehmen, sollten über den möglichen Verlust der Wirksamkeit durch Diarrhö und/oder Erbrechen aufgeklärt werden (siehe Abschnitt 4.5). Östrogenhaltige orale Kontrazeptiva sind schwache CYP3A4-Hemmer (siehe Abschnitt 4.2).

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Lactose

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

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Lomitapid und sonstige Wechselwirkungen

Tabelle 2: Wechselwirkungen zwischen Lojuxta und anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel	Wirkungen auf die Lomitapidspiegel	Empfehlungen in Bezug auf die gleichzeitige Anwendung zusammen mit Lojuxta
CYP3A4-Hemmer	<p><u>Starke und mittelstarke Hemmer</u></p> <p>Als Lomitapid 60 mg zusammen mit dem starken CYP3A4-Hemmer Ketoconazol 200 mg zweimal täglich angewendet wurde, erhöhte sich die AUC von Lomitapid um etwa das 27-Fache und die C_{max} um etwa das 15-Fache.</p> <p>Wechselwirkungen zwischen mittelstarken CYP3A4-Hemmern und Lomitapid wurden nicht untersucht.</p> <p>Mittelstarke CYP3A4-Hemmer haben voraussichtlich einen wesentlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lomitapid. Ausgehend von den Ergebnissen aus der Studie zu dem starken CYP3A4-Hemmer Ketoconazol und den historischen Daten zu dem CYP3A4-Modellsubstrat Midazolam ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung mittelstarker CYP3A4-Hemmer zu einer 4- bis 10-fachen Erhöhung der Lomitapid-Exposition führt.</p>	<p><u>Starke und mittelstarke Hemmer</u></p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von starken oder mittelstarken CYP3A4-Hemmern und Lojuxta ist kontraindiziert. Wenn eine Behandlung mit Azol-Antimykotika (wie Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol, Voriconazol oder Posaconazol), dem Antiarrhythmikum Dronedaron, Makrolidantibiotika (wie Erythromycin oder Clarithromycin), Antibiotika aus der Gruppe der Ketolide (wie Telithromycin), HIV-Protease-Hemmern oder den Kalziumkanalblockern Diltiazem und Verapamil nicht vermeidbar ist, sollte über die Dauer einer solchen Behandlung die Anwendung von Lojuxta unterbrochen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).</p> <p>Grapefruitsaft ist ein mittelstarker CYP3A4-Hemmer. Es ist zu erwarten, dass er die Lomitapid-Exposition wesentlich erhöht. Patienten, die Lojuxta einnehmen, sollten den Konsum von Grapefruitsaft vermeiden.</p>

Arzneimittel	Wirkungen auf die Lomitapidspiegel	Empfehlungen in Bezug auf die gleichzeitige Anwendung zusammen mit Lojuxta
	<p><u>Schwache Hemmer</u></p> <p>Es ist zu erwarten, dass schwache CYP3A4-Hemmer die Lomitapid-Exposition erhöhen, wenn sie gleichzeitig eingenommen werden.</p> <p>Bei der gleichzeitigen Anwendung von Lomitapid 20 mg zusammen mit Atorvastatin, einem schwachen CYP3A4-Hemmer, erhöhten sich Lomitapid AUC und C_{max} um ungefähr das 2-Fache.</p> <p>Bei einem zeitlichen Abstand von 12 Stunden zwischen der Einnahme der Dosis von Lomitapid und Atorvastatin wurde keine klinisch bedeutsame Erhöhung der Lomitapid-Exposition beobachtet.</p> <p>Bei der gleichzeitigen oder 12 Stunden versetzten Anwendung von Lomitapid 20 mg und Ethinylestradiol/Norgestimat, einem schwachen CYP3A4-Hemmer, wurde keine klinisch bedeutsame Erhöhung der Lomitapid-Exposition beobachtet.</p>	<p><u>Schwache Hemmer</u></p> <p>Bei der Anwendung zusammen mit Atorvastatin sollte die Dosis von Lojuxta entweder in einem zeitlichen Abstand von 12 Stunden eingenommen werden oder um die Hälfte reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Dosis von Lojuxta sollte in einem zeitlichen Abstand von 12 Stunden zu einem anderen gleichzeitig angewendeten schwachen CYP3A4-Hemmer eingenommen werden. Beispiele schwacher CYP3A4-Hemmer sind: Alprazolam, Amiodaron, Amlodipin, Atorvastatin, Azithromycin, Bicalutamid, Cilostazol, Cimetidin, Ciclosporin, Clotrimazol, Fluoxetin, Fluvoxamin, Fosaprepitant, Ginkgo, Gelbwurzel, Isoniazid, Ivacaftor, Lacidipin, Lapatinib, Linagliptin, Nilotinib, östrogenhaltige orale Kontrazeptiva, Pazopanib, Pfefferminzöl, Propiverin, Ranitidin, Ranolazin, Roxithromycin, Pomeranzen, Tacrolimus, Ticagrelor und Tolvaptan. Diese Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Verschreibende Ärzte sollten die Verschreibungsinformationen der Arzneimittel, die gleichzeitig mit Lojuxta angewendet werden sollen, auf potenzielle CYP3A4-vermittelte Wechselwirkungen überprüfen.</p> <p>Die Wirkung einer Anwendung von mehr als einem schwachen CYP3A4-Hemmer wurde nicht untersucht. Aber es ist zu erwarten, dass die Wirkung auf die Lomitapid-Exposition größer ist als bei der gleichzeitigen Anwendung eines einzelnen CYP3A4-Hemmers zusammen mit Lomitapid.</p> <p>Zusätzliche Vorsicht ist geboten, wenn mehr als ein schwacher CYP3A4-Hemmer zusammen mit Lojuxta gegeben wird.</p>

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

Wirkungen von Lomitapid auf andere Arzneimittel

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer („Statine“)

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

Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ

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

Fenofibrat, Niacin und Ezetimib

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

Orale Kontrazeptiva

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

P-gp-Substrate

Lomitapid hemmt P-gp *in vitro* und kann die Resorption von P-gp-Substraten erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Lojuxta zusammen mit P-gp-Substraten (wie Aliskiren, Ambrisentan, Colchicin, Dabigatranetexilat, Digoxin, Everolimus, Fexofenadin, Imatinib, Lapatinib, Maraviroc, Nilotinib, Posaconazol, Ranolazin, Saxagliptin, Sirolimus, Sitagliptin, Talinolol, Tolvaptan oder Topotecan) kann die Resorption der P-gp-Substrate erhöhen. Eine Senkung der Dosis des P-gp-Substrats sollte bei gleichzeitiger Anwendung zusammen mit Lojuxta in Erwägung gezogen werden.

In-vitro-Beurteilung von Wechselwirkungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Lojuxta hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Die häufigsten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Effekte. Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden von 27 (93 %) der 29 Patienten in der klinischen Phase-III-Studie berichtet. Diarrhö trat bei 79 % der Patienten auf, Übelkeit bei 65 %, Dyspepsie bei 38 % und Erbrechen bei 34 %. Sonstige Reaktionen, die von mindestens 20 % der Patienten berichtet wurden, waren Abdominalschmerzen, abdominale Beschwerden, abdominelle Distension, Obstipation und Flatulenz. Gastrointestinale Nebenwirkungen traten häufiger während der Phase der Dosiserhöhung in der Studie auf und gingen zurück, nachdem bei den Patienten die höchste vertragene Dosis von Lomitapid erreicht wurde.

Gastrointestinale Nebenwirkungen von hoher Intensität wurden von 6 (21 %) der 29 Patienten in der klinischen Phase-III-Studie berichtet, wobei Diarrhö (4 Patienten, 14 %), Erbrechen (3 Patienten, 10 %) sowie Abdominalschmerzen, abdominelle Distension und/oder abdominale Beschwerden (2 Patienten, 7 %) am häufigsten waren. Gastrointestinale Reaktionen gehörten bei 4 (14 %) der Patienten zu den Gründen für einen frühzeitigen Austritt aus der Studie.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen hoher Intensität waren Diarrhö (4 Probanden, 14 %), Erbrechen (3 Patienten, 10 %) sowie abdominelle Distension und erhöhte ALT-Werte (jeweils 2 Probanden, 7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

In Tabelle 3 sind alle Nebenwirkungen aufgelistet, die unter den 35 in der Phase-II-Studie UP1001 und in der Phase-III-Studie UP1002/AEGR-733-005 oder in der Erweiterungsstudie AEGR-733-012 behandelten Patienten berichtet wurden.

Tabelle 3: Häufigkeit von Nebenwirkung bei Patienten mit HoFH

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Gastroenteritis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit
	Nicht bekannt	Dehydratation
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindelgefühl Kopfschmerz Migräne
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö Übelkeit Erbrechen Abdominale Beschwerden Dyspepsie Abdominale Schmerzen Schmerzen im Oberbauch Flatulenz Abdominelle Distension Obstipation
	Häufig	Gastritis Tenesmus ani Aerophagie Stuhldrang Aufstoßen Häufige Darmentleerungen Magenerweiterung Erkrankung des Magens Gastroösophageale Refluxerkrankung Haemorrhoidalblutung Regurgitation
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Steatosis hepatis Lebertoxizität Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ekchymose Papeln Erythematöser Hautausschlag Xanthom
	Nicht bekannt	Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Nicht bekannt	Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort	Häufig	Ermüdung

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Untersuchungen	Sehr häufig	Alaninaminotransferase erhöht Aspartataminotransferase erhöht Gewicht erniedrigt
	Häufig	International Normalised Ratio erhöht Alkalische Phosphatase im Blut erhöht Kalium im Blut erniedrigt Carotin erniedrigt International Normalised Ratio anomal Leberfunktionstest anomal Prothrombinzeit verlängert Transaminasen erhöht Vitamin E erniedrigt Vitamin K erniedrigt

In Tabelle 4 sind alle Nebenwirkungen aufgelistet, die bei Probanden berichtet wurden, die in den Phase-II-Studien an Probanden mit erhöhtem LDL-C (N = 462) Lomitapid als Monotherapie (N = 291) erhalten hatten.

Tabelle 4: Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Patienten mit erhöhtem LDL-C

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Gastroenteritis Gastrointestinale Infektion Grippe Nasopharyngitis Sinusitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Anämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit
	Gelegentlich	Dehydratation Appetitsteigerung
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Parästhesie Somnolenz
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Schwellung des Auges
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Vertigo
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Läsion des Pharynx Hustensyndrom der oberen Atemwege

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö Übelkeit Flatulenz
	Häufig	Schmerzen im Oberbauch Abdominelle Distension Abdominale Schmerzen Erbrechen Abdominale Beschwerden Dyspepsie Aufstoßen Schmerzen im Unterbauch Häufige Darmentleerungen
	Gelegentlich	Mundtrockenheit Harter Stuhl Gastroösophageale Refluxerkrankung Abdominaler Druckschmerz Epigastrische Beschwerden Magenerweiterung Hämatemesis Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt Refluxösophagitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Blasen Trockene Haut Hyperhidrosis
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Muskelspasmen
	Gelegentlich	Arthralgie Myalgie Schmerzen in einer Extremität Gelenkschwellung Muskelzucken
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Hämaturie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort	Häufig	Ermüdung Asthenie
	Gelegentlich	Brustschmerzen Schüttelfrost Frühzeitige Sättigung Gangstörung Unwohlsein Fieber
Untersuchungen	Häufig	Alaninaminotransferase erhöht Aspartataminotransferase erhöht Leberenzym erhöht Leberfunktionstest anomal Neutrophilenzahl erniedrigt Leukozytenzahl erniedrigt
	Gelegentlich	Gewicht erniedrigt Bilirubin im Blut erhöht Gamma-Glutamyltransferase erhöht Neutrophilenprozentzahl erhöht Proteinurie Prothrombinzeit verlängert Lungenfunktionswerte anomal Leukozytenzahl erhöht

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

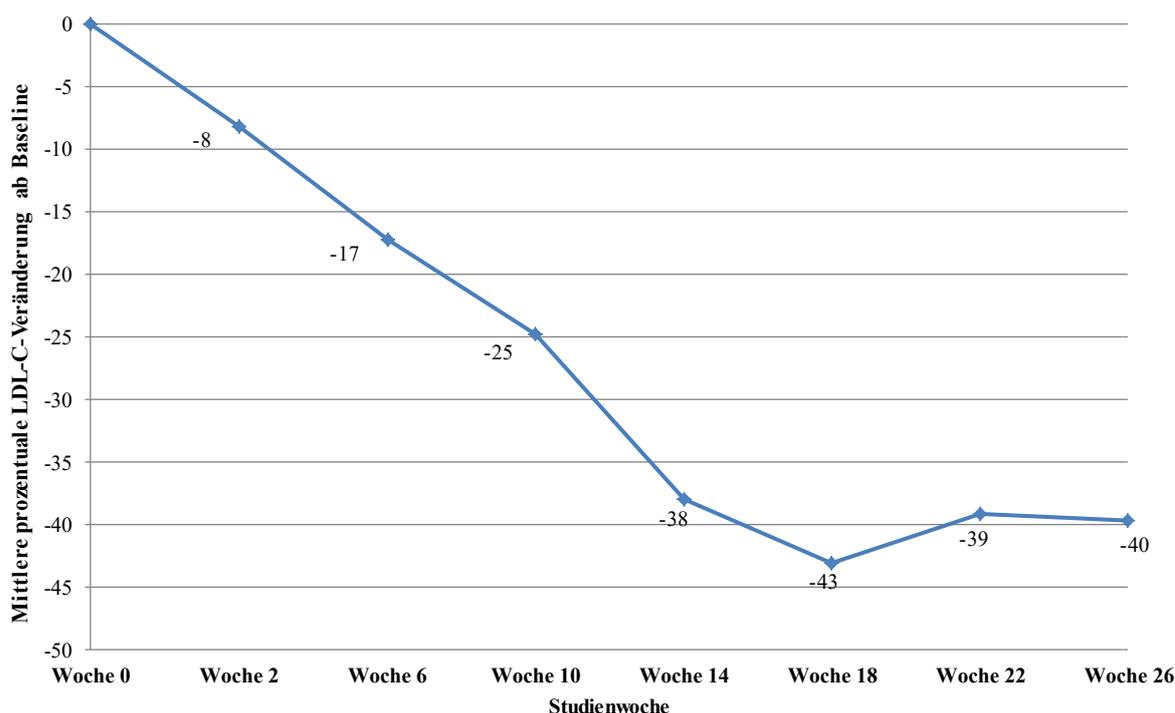
Lomitapid ist ein selektiver Hemmer des mikrosomalen Transfer-Proteins (MTP), ein intrazelluläres Lipid-Transfer-Protein, das im Lumen des endoplasmatischen Retikulums vorkommt und für die Bindung und den Transport einzelner Lipidmoleküle zwischen Membranen verantwortlich ist. MTP spielt eine wichtige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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer einarmigen, unverblindeten Studie (UP1002/AEGR-733-005) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Lomitapid bei Anwendung zusammen mit einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Therapien bei Erwachsenen mit HoFH bewertet. Die Patienten wurden angewiesen, ab 6 Wochen vor Beginn der Behandlung bis einschließlich mindestens Woche 26 eine fettarme Diät (< 20 % der Kalorien von Fett stammend) und ihre bei Eintritt in die Studie bestehenden lipidsenkenden Therapien, einschließlich ggf. Apherese, einzuhalten. Die Lomitapid-Dosis wurde von 5 mg schrittweise auf eine individuell bestimmte höchste vertragene Dosis von bis zu 60 mg erhöht. Nach Woche 26 führten die Patienten die Einnahme von Lomitapid zur Bestimmung der Wirkungen in einer Langzeitbehandlung fort, durften jedoch die vorbestehenden lipidsenkenden Therapien ändern. Die Studie umfasste insgesamt 78 Behandlungswochen.

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

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



Veränderungen bei den Lipiden und Lipoproteinen bis einschließlich Woche 26 und Woche 78 der Lomitapid-Behandlung sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Absolute Werte und prozentuale Veränderungen ab der Baseline bis Woche 26 und 78 bei den Lipiden und Lipoproteinen (Hauptwirksamkeitsstudie UP1002/AEGR-733-005)

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

Parameter (Einheiten)	Baseline	Woche 26/LOCF (N = 29)			Woche 78 (N = 23)		
	Mittel (SA)	Mittel (SA)	Veränderung in %	p-Wert ^b	Mittel (SA)	Veränderung in %	p-Wert ^b
High Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) (mg/dl)	44 (11)	41 (13)	-7	0,072	43 (12)	-4,6	0,246

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 6: Höchste Ergebnisse der Leberfunktionstests nach der ersten Dosis (Hauptwirksamkeitsstudie UP1002/AEGR-733-005)

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

Erhöhungen der ALT- und/oder AST-Werte von > 5 x ULN wurden mit einer Dosisreduktion oder einem vorübergehenden Absetzen von Lomitapid behandelt. Alle Patienten konnten die Behandlung mit dem Prüfpräparat fortsetzen. Es wurden keine klinisch bedeutenden Erhöhungen beim Gesamtbilirubin oder der alkalischen Phosphatase beobachtet. Der Fettgehalt der Leber wurde bei allen geeigneten Patienten während der klinischen Studie prospektiv mithilfe von Kernspinresonanzspektroskopie gemessen (Tabelle 7). Daten von Einzelpersonen, bei denen nach Beenden der Behandlung mit Lomitapid wiederholte Messungen durchgeführt wurden, zeigen, dass die Fettanhäufung in der Leber reversibel ist. Es ist jedoch nicht bekannt, ob histologische Folgeschäden zurückbleiben.

Tabelle 7: Maximale kategorische Veränderungen des prozentualen Leberfettgehaltes (Hauptwirksamkeitsstudie UP1002/AEGR-733-005)

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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lojuxta eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in HoFH gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Nach mehrfachen Dosen stiegen die C_{max} - und AUC-Werte in etwa proportional zur Lomitapid-Dosis an. Erhöhte C_{max} - und AUC-Werte zeigten sich sowohl nach einer fettreichen Mahlzeit (77 % bzw. 58 %) als auch nach einer fettarmen Mahlzeit (70 % bzw. 28 %). Die Akkumulation von Lomitapid im Plasma stimmte mit den Voraussagen für die Akkumulation nach einer Einzeldosis nach einmal

täglich gegebenen Dosen von mehr als 25 mg über bis zu 4 Wochen überein. Die interindividuelle Variabilität bei der AUC von Lomitapid betrug etwa 50 %.

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Besondere Patientengruppen

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

Alter und Geschlecht

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

Ethnische Zugehörigkeit

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

Niereninsuffizienz

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

Leberinsuffizienz

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

gesunden Probanden um 47 % bzw. 4 % erhöht. Lojuxta wurde bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber (Child-Pugh-Score 10-15) nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Lomitapid wurde bei Kindern unter 18 Jahren nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

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

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

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

≥ 6,5-Fachen der MRHD entsprechen. Bei Frettchen war Lomitapid in Dosen, die dem < 1-Fachen der MRHD entsprechen, sowohl maternal toxisch als auch teratogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

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

Kapselhülle:

Lojuxta 5 mg, 10 mg Hartkapseln
Gelatine
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)

Lojuxta 20 mg Hartkapseln
Gelatine
Titandioxid (E171)

Lojuxta 30 mg Hartkapseln
Gelatine
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)

Lojuxta 40 mg, 60 mg Hartkapseln
Gelatine
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)

Druckfarbe:

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Die Packungsgrößen sind:
28 Kapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. Juli 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Mai 2023

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
 - jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt vor Inverkehrbringen Fortbildungsmaterialien bereit, die sich an alle Ärzte richten, die Lomitapid voraussichtlich verschreiben/anwenden werden.

Die Fortbildungsmaterialien für Ärzte sollten Folgendes enthalten:

- die Fachinformation
- den Leitfaden für die Verschreibung
- Patientenbroschüren
- Patientenpass

Vor der Markteinführung in den einzelnen Mitgliedstaaten wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format der Fortbildungsmaterialien mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Der Leitfaden für die Verschreibung umfasst Informationen zu folgenden Kernpunkten:

Die richtige Patientenauswahl

- Die Behandlung mit Lojuxta sollte von einem in der Behandlung von Lipidstörungen erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden;
- Dass sich Lojuxta in nicht klinischen Studien als teratogen erwies und Frauen im gebärfähigen Alter vor Einleitung der Behandlung nicht schwanger sein dürfen und eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden müssen.

Gastrointestinale Effekte

- Informationen zu Nebenwirkungen, einschließlich Diarrhö, Übelkeit, Flatulenz, Abdominalschmerzen oder abdominale Beschwerden, abdominelle Distension, Erbrechen, Dyspepsie, Aufstoßen und verminderter Appetit;
- Gegenanzeigen für die Anwendung bei Patienten mit bekannter signifikanter oder chronischer Darmerkrankung wie einer entzündlichen Darmerkrankung oder Malabsorption;
- Empfehlung, die Dosis von Lojuxta schrittweise zu erhöhen, um die Verträglichkeit des Arzneimittels zu verbessern;
- Empfehlungen an Patienten über:
 - Die Notwendigkeit, eine fettarme Diät einzuhalten (d. h., die Patienten sollten eine Diät einhalten, bei der weniger als 20 % der Energie von Fett stammen);
 - Den Zeitpunkt der Einnahme des Arzneimittels (Lojuxta sollte auf nüchternen Magen und mindestens 2 Stunden nach dem Abendessen eingenommen werden);
 - Die Notwendigkeit, täglich Nahrungsergänzungsmittel einzunehmen (d. h. 400 IE Vitamin E, etwa 200 mg Linolsäure, 110 mg Eicosapentaensäure (EPA), 210 mg Alpha-Linolensäure (ALA) und 80 mg Docosahexaensäure (DHA) pro Tag).

Hepatische Ereignisse in Zusammenhang mit erhöhten Aminotransferasen und progressiver Lebererkrankung

- Informationen zu Gegenanzeigen bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer vorbestehender Beeinträchtigung der Leber/hepatischer Erkrankung, einschließlich jener mit ungeklärten anhaltenden anomalen Leberfunktionswerten;
- Informationen zu klinischen Befunden (d. h. erhöhte Leberenzyme und Steatosis hepatis) bei Patienten, die mit Lojuxta während der Entwicklungsphase behandelt wurden;
- Empfehlung, bei Anwendung von Lojuxta zusammen mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln Vorsicht walten zu lassen und häufigere Überwachungen der Leberwerte in Erwägung zu ziehen;
- Beratung der Patienten zum Risiko bei gleichzeitigem Alkoholkonsum;
- Empfehlung zur Überwachung der Leberfunktion (Messung der Leberenzyme und des Gesamtbilirubins) vor und während der Behandlung mit Lojuxta sowie zu einem Routinescreening zum Nachweis einer Steatohepatitis oder Leberfibrose, einschließlich spezifischer Details zu den Baseline- und Jahres-Screeningtests, wie folgt:
 - Bildgebungsverfahren zur Darstellung der Gewebeelastizität, z. B. Fibroscan, Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) oder Magnetresonanz-Elastografie (MR-Elastografie);
 - Messung von Biomarkern und/oder Scoringmethoden. Dies sollte mindestens einen Marker in jeder der folgenden Kategorien einschließen:
 - Gamma-GT, Albumin im Serum (Leberschädigung);
 - hochsensitives C-reaktives Protein (hs-CRP), Blutkörperchensenkungsrate (BKS), Fragment des CK 18, NashTest (Leberentzündung);

- Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Panel, Fibrometer, AST/ALT-Quotient, Fib-4-Score, Fibrotest (Leberfibrose).

Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter

- Dass sich Lomitapid in nicht klinischen Studien als teratogen erwies und bei Frauen, die schwanger sind oder werden können, kontraindiziert ist. Frauen, die schwanger werden, sollten beraten und an einen Teratologen überwiesen werden;
- Vor Einleitung der Behandlung bei Frauen im gebärfähigen Alter:
 - sollte das Nichtbestehen einer Schwangerschaft bestätigt werden;
 - sollte eine angemessene Beratung zu wirksamen Methoden zur Empfängnisverhütung stattfinden und eine wirksame Empfängnisverhütung eingeleitet werden;
- Warnhinweis zum möglichen Verlust der Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva aufgrund von Diarrhö oder Erbrechen und zur Notwendigkeit zusätzlicher Empfängnisverhütung über 7 Tage nach Abklingen der Symptome;
- Frauen sollten ihren Arzt unverzüglich informieren, wenn sie vermuten, schwanger zu sein.

Wechselwirkungen des Arzneimittels

- Informationen zu Wechselwirkungen mit CYP3A4-Hemmern und -Induktoren, Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ, Statinen, P-gp-Substraten, oralen Kontrazeptiva, Gallensäurebindern und Grapefruitsaft;
- Wichtigkeit der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln mit Fettsäure und fettlöslichen Vitaminen;
- Die Einhaltung der Einnahme der Nahrungsergänzungsmittel sollte im Rahmen regelmäßiger Termine überprüft und deren Wichtigkeit betont werden.

Schulungsmaterialien für Patienten

Die Information, dass das im Leitfaden für die Verschreibung enthaltene Schulungsmaterial für Patienten bei der Patientenberatung eingesetzt werden kann.

Allen Patienten werden zu Beginn der Behandlung mit Lojuxta eine Kopie der Patientenbroschüre und der Patientenpass ausgehändigt.

Die Patienten werden über die Notwendigkeit, den Patientenpass bei sich zu tragen und allen behandelnden Ärzten vorzulegen, aufgeklärt.

Lomitapid Register für die weltweite Beobachtung und Bewertung (LOWER - Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry)

Informationen über das Bestehen und die Wichtigkeit des Registers zur systematischen Erfassung von Informationen zu den Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnissen von mit Lomitapid behandelten Patienten.

Verschreibende Ärzte werden gebeten, alle mit Lojuxta behandelten Patienten in ein weltweites Register aufzunehmen.

Patientenbroschüre

Die Patientenbroschüre umfasst Informationen zu folgenden Kernpunkten:

- Dass Lojuxta nicht eingenommen werden darf, wenn der Patient an Leberproblemen leidet oder ungeklärte anomale Leberfunktionswerte aufweist;
- Die Information, dass Lomitapid zu Leberproblemen führen kann;
- Die Notwendigkeit, den Arzt zu informieren, wenn der Patient in der Vergangenheit Leberprobleme hatte;
- Die Notwendigkeit, den Arzt über alle anderen Arzneimittel, die der Patient einnimmt, zu informieren, da besondere Vorsicht geboten ist, wenn andere Arzneimittel, die Leberprobleme verursachen können, gleichzeitig eingenommen werden;

- Symptome von Lebererkrankung, bei denen der Patient einen Arzt aufsuchen sollte;
- Eine Erklärung der Arten der erforderlichen Untersuchungen (Bildgebungsverfahren und Blutuntersuchungen), um die Leberfunktion zu überprüfen, und die Wichtigkeit, dass diese regelmäßig durchgeführt werden;
- Die Information, dass sich Lomitapid in nicht klinischen Studien als teratogen erwies und während der Schwangerschaft oder von Patientinnen, die versuchen, schwanger zu werden, nicht eingenommen werden sollte;
- Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine angemessene Empfängnisverhütungsmethode anwenden und unverzüglich ihren Arzt informieren, wenn sie vermuten, schwanger zu sein;
- Lojuxta kann zu Diarrhö und Erbrechen führen. Wenn dies der Fall ist, sollten Patientinnen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, nach Abklingen der Symptome 7 Tage lang zusätzliche Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden;
- Informationen zu Wechselwirkungen mit CYP3A4-Hemmern und -Induktoren, Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ, Statinen, P-gp-Substraten, oralen Kontrazeptiva und Gallensäurebindern;
- Die Notwendigkeit, Alkohol zu vermeiden;
- Die Notwendigkeit, Grapefruitsaft zu vermeiden;
- Die Wichtigkeit der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln mit Fettsäure und fettlöslichen Vitaminen (Vitamin E);
- Die Information, dass es wichtig ist, eine fettarme Diät einzuhalten (eine Diät, bei der weniger als 20 % der Energie von Fett stammen);
- Die Information, dass Lojuxta vor dem Schlafengehen und mindestens 2 Stunden nach dem Abendessen ohne Nahrung mit Wasser einzunehmen ist;
- Informationen über das Bestehen und die Wichtigkeit des Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry zur systematischen Erfassung von Informationen zu den Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnissen von mit Lomitapid behandelten Patienten.

Patientenpass

Der Zweck des Patientenpasses ist es, medizinisches Fachpersonal vor Verschreibung zusätzlicher Arzneimittel über potenzielle Wechselwirkungen zu informieren. Die Patienten werden angewiesen, diesen Pass bei sich zu tragen und allen behandelnden Ärzten vorzulegen.

Der Pass informiert über Wechselwirkungen mit:

- CYP3A4-Hemmern
- CYP3A4-Induktoren
- Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ
- Statinen
- P-gp-Substraten
- östrogenhaltigen oralen Kontrazeptiva

• Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Nicht-interventionelle PAES: Zur Bewertung der Auswirkungen der Behandlung mit Lomitapid auf schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse [major adverse cardiovascular events (MACE)] sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine multizentrische, langfristige, offene, retrospektive und prospektive Beobachtungsstudie an EU-Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie durchführen und die Ergebnisse vorlegen.	30. Juni 2027

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUßERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
<p>LOWER-Register – langfristige prospektive Anwendungsbeobachtung zur systematischen Erfassung von Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit von mit Lomitapid behandelten Patienten sowie zur Bewertung des Auftretens und der Ergebnisse von Schwangerschaften bei Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Lomitapid behandelt werden, die sich auf Empfehlung eines Teratologen für eine Fortsetzung der Schwangerschaft entscheiden.</p> <p>Der Antragsteller führt eine prospektive Langzeitbeobachtungsstudie zur systematischen Erfassung von Informationen zu den Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnissen von mit Lomitapid behandelten Patienten durch.</p> <p>Ziele der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des Auftretens folgender Ereignisse bei mit Lomitapid behandelten Patienten: <ul style="list-style-type: none"> ○ hepatische Ereignisse ○ gastrointestinale Ereignisse ○ Dünndarm-, Leber-, Kolorektal- und Pankreastumore ○ Ereignisse im Zusammenhang mit einer Koagulopathie ○ schwere kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse ○ Tod, einschließlich der Todesursache • Bewertung des Auftretens und der Ergebnisse von Schwangerschaften bei mit Lomitapid behandelten Frauen im gebärfähigen Alter, die sich dazu entschließen, die Schwangerschaft auf Rat eines Teratologen fortzusetzen. Das wichtigste Ergebnis sind bedeutende kongenitale Anomalitäten. • Bewertung der Langzeitwirksamkeit von Lomitapid bei der Aufrechterhaltung der Kontrolle der Lipidspiegel im Serum in der klinischen Praxis. • Bewertung, ob Lomitapid verschreibende Ärzte die Screening- und Überwachungsempfehlungen gemäß den Produktinformationen und den Fortbildungsmaterialien einhalten. 	<p>Zum Zeitpunkt der jährlichen Neubeurteilung wird ein Jahresbericht eingereicht.</p>

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON UND FLASCHE (5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg und 60 mg))

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lojuxta 5 mg Hartkapseln
Lojuxta 10 mg Hartkapseln
Lojuxta 20 mg Hartkapseln
Lojuxta 30 mg Hartkapseln
Lojuxta 40 mg Hartkapseln
Lojuxta 60 mg Hartkapseln
Lomitapid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Lomitapidmesilat entsprechend 5 mg Lomitapid.
Jede Hartkapsel enthält Lomitapidmesilat entsprechend 10 mg Lomitapid.
Jede Hartkapsel enthält Lomitapidmesilat entsprechend 20 mg Lomitapid.
Jede Hartkapsel enthält Lomitapidmesilat entsprechend 30 mg Lomitapid.
Jede Hartkapsel enthält Lomitapidmesilat entsprechend 40 mg Lomitapid.
Jede Hartkapsel enthält Lomitapidmesilat entsprechend 60 mg Lomitapid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapseln
28 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/851/001
EU/1/13/851/002
EU/1/13/851/003
EU/1/13/851/004
EU/1/13/851/005
EU/1/13/851/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

lojuxta 5 mg
lojuxta 10 mg
lojuxta 20 mg
lojuxta 30 mg
lojuxta 40 mg
lojuxta 60 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Lojuxta 5 mg Hartkapseln
Lojuxta 10 mg Hartkapseln
Lojuxta 20 mg Hartkapseln
Lomitapid

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Lojuxta und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lojuxta beachten?
3. Wie ist Lojuxta einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Lojuxta aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Lojuxta und wofür wird es angewendet?

Lojuxta enthält den Wirkstoff Lomitapid. Lomitapid ist ein „Mittel, das den Lipidstoffwechsel beeinflusst“ und das durch die Hemmung des „mikrosomalen Triglycerid-Transfer-Proteins“ wirkt. Dieses Protein befindet sich in der Leber und in den Darmzellen, wo es am Zusammenbau von Fettstoffen zu größeren Partikeln beteiligt ist, welche dann in den Blutstrom abgegeben werden. Durch die Hemmung dieses Proteins senkt das Arzneimittel die Fett- und Cholesterinspiegel (Lipidspiegel) im Blut.

Lojuxta wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit sehr hohen Cholesterinspiegeln aufgrund einer familiären Erkrankung (homozygote familiäre Hypercholesterinämie oder HoFH) angewendet. Diese wird typischerweise von sowohl Vater als auch Mutter vererbt, die ebenfalls hohe Cholesterinspiegel von ihren Eltern geerbt haben. Die Spiegel des „schlechten“ Cholesterins sind bei diesen Patienten bereits in einem sehr jungen Alter sehr hoch. Das „schlechte“ Cholesterin kann in jungem Alter zu Herzinfällen, Schlaganfällen oder anderen unerwünschten Ereignissen führen. Lojuxta wird zusammen mit einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Therapien zur Senkung der Cholesterinspiegel angewendet.

Lojuxta kann die Spiegel folgender Stoffe im Blut senken:

- LDL-Cholesterin (Low Density Lipoprotein Cholesterol) (das „schlechte“ Cholesterin)
- Gesamtcholesterin
- Apolipoprotein-B, ein Protein, welches das „schlechte Cholesterin“ im Blut transportiert
- Triglyzeride (im Blut transportiertes Fett)

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lojuxta beachten?

Lojuxta darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Lomitapid oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile von Lojuxta Kapseln sind.
- wenn Sie Leberprobleme oder ungeklärte anomale Leberfunktionswerte haben.
- wenn Sie Darmprobleme haben oder Nährstoffe nicht über den Darm aufnehmen können.
- wenn Sie täglich mehr als 40 mg Simvastatin (ein weiteres Arzneimittel zur Senkung der Cholesterinspiegel, siehe Abschnitt „Einnahme von Lojuxta zusammen mit anderen Arzneimitteln“) einnehmen.
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, da diese den Abbau von Lomitapid im Körper beeinträchtigen:
 - Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol, Voriconazol, Posaconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen)
 - Telithromycin, Clarithromycin, Erythromycin (Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen)
 - Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Ritonavir (Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen)
 - Diltiazem, Verapamil (Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck oder Angina) und Dronedaron (Arzneimittel zur Regulierung des Herzrhythmus)
- wenn Sie schwanger sind oder versuchen, schwanger zu werden, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (siehe Abschnitt 2 „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Lojuxta einnehmen,

- wenn Sie in der Vergangenheit Leberprobleme hatten, einschließlich Leberprobleme während der Einnahme anderer Arzneimittel.
Diese Kapseln können zu Nebenwirkungen führen, die auch Symptome von Leberproblemen sein können. Diese Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4 aufgeführt. Sie müssen **Ihrem Arzt unverzüglich mitteilen**, wenn Sie eines dieser Zeichen und Symptome bei sich feststellen, da sie durch einen Leberschaden verursacht werden können. Ihr Arzt wird eine Blutuntersuchung bei Ihnen durchführen, um Ihre Leber zu überprüfen, bevor Sie mit der Einnahme dieser Kapseln beginnen, wenn Ihre Dosis erhöht wird sowie regelmäßig während der Behandlung. Diese Blutuntersuchungen helfen Ihrem Arzt, die Dosis anzupassen. Sollten die Untersuchungen auf Leberprobleme hinweisen, kann Ihr Arzt entscheiden, Ihre Dosis zu senken oder die Behandlung zu beenden.

In einigen Fällen können Flüssigkeitsverlust / Dehydratation auftreten, z.B. im Falle von Erbrechen, Übelkeit und Durchfall. Es ist wichtig Dehydratation zu vermeiden, indem Sie ausreichend Flüssigkeit trinken (siehe Abschnitt 4).

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien an Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren durchgeführt. Daher wird die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Einnahme von Lojuxta zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Andere Arzneimittel können die Wirkweise von Lojuxta beeinträchtigen. Während der Behandlung mit Lojuxta dürfen die folgenden Arzneimittel nicht eingenommen werden:

- einige Arzneimittel zur Behandlung bakterieller, Pilz- oder HIV-Infektionen (siehe Abschnitt 2 „Lojuxta darf nicht eingenommen werden“)
- einige Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck oder Angina oder zur Regulierung des Herzrhythmus (siehe Abschnitt 2 „Lojuxta darf nicht eingenommen werden“)

Sie müssen Ihren Arzt oder Apotheker auch informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, da sie eine Dosisänderung von Lojuxta erforderlich machen können:

- Arzneimittel zur Senkung der Cholesterinspiegel (z. B. Atorvastatin)
- kombinierte orale Kontrazeptiva (z. B. Ethinylestradiol, Norgestimat)
- Glukokortikoide (z. B. Beclometason, Prednisolon) Steroide zur Behandlung von Entzündungen bei Erkrankungen wie schwerem Asthma oder Arthritis
- Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen (z. B. Bicalutamid, Lapatinib, Methotrexat, Nilotinib, Pazopanib, Tamoxifen) oder Übelkeit/Erbrechen im Zusammenhang mit einer Behandlung gegen Krebs (z. B. Fosaprepitant)
- Arzneimittel zur Senkung der Aktivität des Immunsystems (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus)
- Arzneimittel zur Behandlung bakterieller oder Pilzinfektionen (z. B. Nafcillin, Azithromycin, Roxithromycin, Clotrimazol)
- Arzneimittel zur Behandlung und Vorbeugung von Blutgerinnseln (z. B. Cilostazol, Ticagrelor)
- Arzneimittel zur Behandlung von Angina – Brustschmerzen, die vom Herzen verursacht werden (z. B. Ranolazin)
- Arzneimittel zur Senkung des Blutdrucks (z. B. Amlodipin, Lacidipin)
- Arzneimittel zur Regulierung des Herzrhythmus (z. B. Amiodaron)
- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin)
- Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes (z. B. Pioglitazon, Linagliptin)
- Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose (z. B. Isoniazid, Rifampicin)
- Tetrazykline (Antibiotika) zur Behandlung von Infektionen, etwa des Harntrakts
- Arzneimittel zur Behandlung von Angststörungen und Depressionen (z. B. Alprazolam, Fluoxetin, Fluvoxamin)
- Antazida (z. B. Ranitidin, Cimetidin)
- Aminoglutethimid – ein Arzneimittel zur Behandlung des Cushing-Syndroms
- Arzneimittel zur Behandlung schwerer Akne (z. B. Isotretinoin)
- Paracetamol – ein Schmerzmittel
- Arzneimittel zur Behandlung zystischer Fibrose (z. B. Ivacaftor)
- Arzneimittel zur Behandlung von Harninkontinenz (z. B. Propiverin)
- Arzneimittel zur Behandlung niedriger Natriumspiegel im Blut (z. B. Tolvaptan)
- Arzneimittel zur Behandlung übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages (z. B. Modafinil)
- einige pflanzliche Arzneimittel:
 - Johanniskraut (zur Behandlung von Depressionen)
 - Ginkgo (zur Verbesserung des Gedächtnisses)
 - Gelbwurzel (zur Behandlung von Entzündungen und Infektionen)

Lojuxta kann die Wirkweise anderer Arzneimittel beeinträchtigen. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines oder mehrere der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- orale Kontrazeptiva (siehe Abschnitt 2 „Schwangerschaft und Stillzeit“)
- andere Arzneimittel zur Senkung der Cholesterinspiegel wie
 - Statine, etwa Simvastatin. Das Risiko eines Leberschadens ist erhöht, wenn dieses Arzneimittel zusammen mit Statinen eingenommen wird. Muskelschmerzen (Myalgie) oder -schwäche (Myopathie) können auch auftreten. **Setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn Sie Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche ungeklärter Ursache bei sich feststellen.** Sie sollten nicht mehr als 40 mg Simvastatin einnehmen, wenn Sie Lojuxta anwenden (siehe Abschnitt 2 „Lojuxta darf nicht eingenommen werden“).
- Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ zur Blutverdünnung (z. B. Warfarin)
- Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen (z. B. Everolimus, Imatinib, Lapatinib, Nilotinib, Topotecan)
- Arzneimittel zur Senkung der Aktivität des Immunsystems (z. B. Sirolimus)
- Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen (z. B. Maraviroc)
- Arzneimittel zur Behandlung und Vorbeugung von Blutgerinnseln (z. B. Dabigatranetexilat)

- Arzneimittel zur Behandlung von Angina – Brustschmerzen, die vom Herzen verursacht werden (z. B. Ranolazin)
- Arzneimittel zur Senkung des Blutdrucks (z. B. Talinolol, Aliskiren, Ambrisentan)
- Arzneimittel zur Regulierung des Herzrhythmus (z. B. Digoxin)
- Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes (z. B. Saxagliptin, Sitagliptin)
- Arzneimittel zur Behandlung von Gicht (z. B. Colchicin)
- Arzneimittel zur Behandlung niedriger Natriumspiegel im Blut (z. B. Tolvaptan)
- Antihistaminika zur Behandlung von Heuschnupfen (z. B. Fexofenadin)

Einnahme von Lojuxta zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

- Trinken Sie keinen Grapefruitsaft jeglicher Art.
- Der Konsum von Alkohol wird während der Behandlung mit Lojuxta nicht empfohlen.
- Es kann eine Anpassung Ihrer Lojuxta-Dosis erforderlich sein, wenn Sie Pfefferminzöl oder Pomeranzen konsumieren.
- Um die Wahrscheinlichkeit von Magenbeschwerden zu senken, müssen Sie während der Einnahme dieses Arzneimittels eine fettarme Diät einhalten. Nehmen Sie eine Beratung durch einen Ernährungsberater in Anspruch, um zu erfahren, was Sie während der Einnahme von Lojuxta essen können.

Schwangerschaft und Stillzeit

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder versuchen, schwanger zu werden, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, da die Möglichkeit besteht, dass es Ihrem ungeborenen Kind schadet. Wenn Sie während der Einnahme dieses Arzneimittels schwanger werden, setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung und beenden Sie die Einnahme der Kapseln.

Schwangerschaft

- Vor Beginn der Behandlung sollten Sie bestätigen lassen, dass Sie nicht schwanger sind und eine wirksame Verhütungsmethode nach Anweisung Ihres Arztes anwenden. Wenn Sie die Antibaby-Pille einnehmen und mehr als zwei Tage lang an Durchfall oder Erbrechen leiden, müssen Sie nach Abklingen der Symptome 7 Tage lang eine andere Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (z. B. Kondome, Diaphragma).
- Wenn Sie nach Beginn der Behandlung mit Lojuxta entscheiden, schwanger zu werden, informieren Sie Ihren Arzt, da Ihre Behandlung geändert werden muss.

Stillzeit

- Es ist nicht bekannt, ob Lojuxta in die Muttermilch ausgeschieden wird. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder planen zu stillen. Ihr Arzt wird Ihnen raten, entweder die Einnahme von Lojuxta oder das Stillen zu beenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Behandlung kann Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Wenn Sie während der Behandlung an Schwindel leiden, führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, bis Sie sich besser fühlen.

Lojuxta enthält Lactose und Natrium

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

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

3. Wie ist Lojuxta einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Diese Kapseln sollten Ihnen von einem in der Behandlung von Lipidstörungen erfahrenen Arzt verschrieben werden, der Sie außerdem regelmäßig überwachen wird.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt eine 5 mg-Kapsel täglich. Ihr Arzt kann Ihre Dosis langsam im Laufe der Zeit auf maximal 60 mg pro Tag erhöhen. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen,

- welche Dosis Sie wie lange einnehmen müssen.
- wann Ihre Dosis erhöht oder gesenkt werden muss.

Ändern Sie die Dosis nicht selbst.

- Nehmen Sie dieses Arzneimittel einmal täglich vor dem Schlafengehen und mindestens 2 Stunden nach dem Abendessen mit einem Glas Wasser ein (siehe Abschnitt 2 „Einnahme von Lojuxta zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol“).
- Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht zusammen mit einer Mahlzeit ein, da diese Kapseln zusammen mit Nahrung zu Magenbeschwerden führen können (siehe Abschnitt 2 „Einnahme von Lojuxta zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol“).
- Wenn Sie ein anderes Arzneimittel zur Senkung der Cholesterinspiegel durch Bindung der Gallensäure wie Colesevelam oder Cholestyramin anwenden, nehmen Sie diesen Gallensäurebinder mindestens **4 Stunden vor oder 4 Stunden nach** der Einnahme von Lojuxta ein.

Aufgrund der Möglichkeit von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, kann Ihr Arzt die Uhrzeit, zu der Sie Ihre Arzneimittel einnehmen, ändern. Alternativ kann Ihr Arzt auch Ihre Dosis von Lojuxta verringern. Informieren Sie Ihren Arzt über jede Änderung bezüglich der Arzneimittel, die Sie einnehmen.

Sie müssen während der Einnahme dieses Arzneimittels außerdem täglich Nahrungsergänzungsmittel mit Vitamin E und essentiellen Fettsäuren (Omega-3 und Omega-6) einnehmen. Die übliche benötigte Dosis ist im Folgenden aufgeführt. Fragen Sie Ihren Arzt oder Ernährungsberater, wie Sie diese Nahrungsergänzungsmittel erhalten. Siehe Abschnitt 2 „Einnahme von Lojuxta zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol“.

Tägliche Menge	
Vitamin E	400 IE*
Omega-3	Etwa
EPA	110 mg*
DHA	80 mg
ALA	210 mg
Omega-6	
Linolsäure	200 mg

* IE – internationale Einheiten; mg – Milligramm

Wenn Sie eine größere Menge von Lojuxta eingenommen haben, als Sie sollten

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Einnahme von Lojuxta vergessen haben

Nehmen Sie einfach Ihre normale Dosis am nächsten Tag zur üblichen Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Lojuxta abbrechen

Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittel abbrechen, können Ihre Cholesterinspiegel wieder steigen. Sie sollten sich mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen, bevor Sie die Einnahme dieses Arzneimittels abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwere Nebenwirkungen:

- Es wurden häufig abnormale Leberfunktionswerte bei Blutuntersuchungen berichtet (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen). Zeichen und Symptome von Leberproblemen sind :
 - Übelkeit
 - Erbrechen
 - Magenschmerzen
 - Muskelschmerzen
 - Fieber
 - Gelbfärbung der Haut oder der Augäpfel
 - stärkere Müdigkeit als üblich
 - grippeartige Symptome

Teilen Sie Ihrem Arzt unverzüglich mit, wenn Sie eines dieser Symptome bei sich feststellen, da Ihr Arzt eventuell entscheiden wird, die Behandlung zu beenden.

Die folgenden weiteren Nebenwirkungen sind ebenfalls aufgetreten:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Durchfall
- Übelkeit und Erbrechen
- Magenschmerzen, Magenbeschwerden oder Blähungen des Magens
- verminderter Appetit
- Verdauungsstörungen
- Flatulenz (Blähungen)
- Verstopfung
- Gewichtsverlust

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Entzündung des Magens und des Darms, die zu Durchfall und Erbrechen führt
- Regurgitation (Rückfluss von Nahrung)
- Aufstoßen
- Gefühl der unvollständigen Stuhlentleerung, Stuhldrang
- Rektalblutungen (Blutungen aus dem After) oder Blut im Stuhl
- Schwindel, Kopfschmerzen, Migräne
- Müdigkeit, Energielosigkeit oder allgemeine Schwäche
- vergrößerte, geschädigte oder Fettleber
- Violettverfärbung der Haut, feste Beulen auf der Haut, Ausschlag, gelbe Beulen auf der Haut
- veränderte Blutgerinnungswerte
- Veränderungen der Blutzellzahlen
- erniedrigte Spiegel von Kalium, Carotin, Vitamin E und Vitamin K im Blut
- Muskelspasmen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Grippe oder Erkältung, Fieber, Nebenhöhlenentzündung, Husten
- niedrige Zahl der roten Blutkörperchen (Anämie)
- Dehydratation, Mundtrockenheit

- Appetitsteigerung
- Brennen oder Kribbeln der Haut
- Schwellung des Auges
- Ulkus oder wunde Stelle im Hals
- Erbrechen von Blut
- trockene Haut
- Blasenbildung
- exzessives Schwitzen
- Gelenkschmerzen oder -schwellung, Schmerzen in Händen oder Füßen
- Muskelschmerzen
- Blut oder Protein im Urin
- Brustschmerzen
- Gangveränderung
- abnormale Lungenfunktionswerte

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Haarausfall (Alopezie)
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Flüssigkeitsverlust, der Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Schwindel, Müdigkeit oder Bewußtlosigkeit verursachen kann (Dehydratation)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Lojuxta aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett oder dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Lojuxta enthält

- Der Wirkstoff ist: Lomitapid.
Lojuxta 5 mg: Jede Hartkapsel enthält Lomitapidmesilat entsprechend 5 mg Lomitapid.
Lojuxta 10 mg: Jede Hartkapsel enthält Lomitapidmesilat entsprechend 10 mg Lomitapid.
Lojuxta 20 mg: Jede Hartkapsel enthält Lomitapidmesilat entsprechend 20 mg Lomitapid.

- Die sonstigen Bestandteile sind: vorverkleisterte Stärke (Mais); Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.); mikrokristalline Cellulose; Lactose-Monohydrat; hochdisperses Siliciumdioxid und Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (siehe Abschnitt 2 „Lojuxta enthält Lactose und Natrium“).

Kapselhülle:

- Die Kapselhülle der 5 mg- und 10 mg-Kapseln enthält Gelatine, Titandioxid (E171) und Eisen(III)-oxid (E172).
- Die Kapselhülle der 20 mg-Kapseln enthält Gelatine und Titandioxid (E171).
- Alle Kapseln sind mit schwarzer Lebensmittelfarbe bedruckt.

Wie Lojuxta aussieht und Inhalt der Packung

- Lojuxta 5 mg sind Hartkapseln mit orangefarbenem Oberteil/orangefarbenem Unterteil, mit dem Aufdruck „5 mg“ auf dem Unterteil und „A733“ auf dem Oberteil in schwarzer Tinte.
- Lojuxta 10 mg sind Hartkapseln mit orangefarbenem Oberteil/weißem Unterteil, mit dem Aufdruck „10 mg“ auf dem Unterteil und „A733“ auf dem Oberteil in schwarzer Tinte.
- Lojuxta 20 mg sind Hartkapseln mit weißem Oberteil/weißem Unterteil, mit dem Aufdruck „20 mg“ auf dem Unterteil und „A733“ auf dem Oberteil in schwarzer Tinte.

Packungsgrößen:

28 Kapseln

Pharmazeutischer Unternehmer

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

Hersteller

Amryt Pharmaceuticals DAC

45 Mespil Road

Dublin 4

Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva

ExCEED Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Czech republic

Tel.: +370 661 663 99

pv.global@exceedorphan.com

България

ExCEED Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Czech republic

Тел.: +359 888 918 090

pv.global@exceedorphan.com

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Česká republika

ExCEEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +420 724 321 774
pv.global@exceedorphan.com

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf.: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

ExCEEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +370 661 663 99
pv.global@exceedorphan.com

Ελλάδα

Amryt Pharmaceuticals DAC
Τηλ: +800 44 474447
Τηλ: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

España

Chiesi España, S.A.U.
Tel: + 34 93 494 8000

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

ExCEEEd Orphan Distribution d.o.o.
Savska cesta 32, Zagreb, 100 00
Croatia
Tel: +385 99 320 0330
pv.global@exceedorphan.com

Ireland

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Magyarország

ExCEEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +36 20 399 4269
pv.global@exceedorphan.com

Malta

Amryt Pharmaceuticals DAC
Tel: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 88 501 64 00

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

ExCEEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +48 502 188 023
pv.global@exceedorphan.com

Portugal

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

România

ExCEEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +40 744 366 015
pv.global@exceedorphan.com

Slovenija

ExCEEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +386 30 210 050
pv.global@exceedorphan.com

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Slovenská republika

ExCEED Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +420 608 076 274
pv.global@exceedorphan.com

Italia

Chiesi Italia S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Κύπρος

Amryt Pharmaceuticals DAC
Τηλ: +800 44 474447
Τηλ: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Latvija

ExCEED Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +370 661 663 99
pv.global@exceedorphan.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Lojuxta 30 mg Hartkapseln

Lojuxta 40 mg Hartkapseln

Lojuxta 60 mg Hartkapseln

Lomitapid

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Lojuxta und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lojuxta beachten?
3. Wie ist Lojuxta einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Lojuxta aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Lojuxta und wofür wird es angewendet?

Lojuxta enthält den Wirkstoff Lomitapid. Lomitapid ist ein „Mittel, das den Lipidstoffwechsel beeinflusst“ und das durch die Hemmung des „mikrosomalen Triglycerid-Transfer-Proteins“ wirkt. Dieses Protein befindet sich in der Leber und in den Darmzellen, wo es am Zusammenbau von Fettstoffen zu größeren Partikeln beteiligt ist, welche dann in den Blutstrom abgegeben werden. Durch die Hemmung dieses Proteins senkt das Arzneimittel die Fett- und Cholesterinspiegel (Lipidspiegel) im Blut.

Lojuxta wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit sehr hohen Cholesterinspiegeln aufgrund einer familiären Erkrankung (homozygote familiäre Hypercholesterinämie oder HoFH) angewendet. Diese wird typischerweise von sowohl Vater als auch Mutter vererbt, die ebenfalls hohe Cholesterinspiegel von ihren Eltern geerbt haben. Die Spiegel des „schlechten“ Cholesterins sind bei diesen Patienten bereits in einem sehr jungen Alter sehr hoch. Das „schlechte“ Cholesterin kann in jungem Alter zu Herzinfarkten, Schlaganfällen oder anderen unerwünschten Ereignissen führen. Lojuxta wird zusammen mit einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Therapien zur Senkung der Cholesterinspiegel angewendet.

Lojuxta kann die Spiegel folgender Stoffe im Blut senken:

- LDL-Cholesterin (Low Density Lipoprotein Cholesterol) (das „schlechte“ Cholesterin)
- Gesamtcholesterin
- Apolipoprotein-B, ein Protein, welches das „schlechte Cholesterin“ im Blut transportiert
- Triglyzeride (im Blut transportiertes Fett)

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lojuxta beachten?

Lojuxta darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Lomitapid oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile von diesem Arzneimittel sind.
- wenn Sie Leberprobleme oder ungeklärte anomale Leberfunktionswerte haben.
- wenn Sie Darmprobleme haben oder Nährstoffe nicht über den Darm aufnehmen können.
- wenn Sie täglich mehr als 40 mg Simvastatin (ein weiteres Arzneimittel zur Senkung der Cholesterinspiegel, siehe Abschnitt „Einnahme von Lojuxta zusammen mit anderen Arzneimitteln“) einnehmen.
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, da diese den Abbau von Lomitapid im Körper beeinträchtigen:
 - Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol, Voriconazol, Posaconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen)
 - Telithromycin, Clarithromycin, Erythromycin (Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen)
 - Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Ritonavir (Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen)
 - Diltiazem, Verapamil (Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck oder Angina) und Dronedaron (Arzneimittel zur Regulierung des Herzrhythmus)
- wenn Sie schwanger sind oder versuchen, schwanger zu werden, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (siehe Abschnitt 2 „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Lojuxta einnehmen,

- wenn Sie in der Vergangenheit Leberprobleme hatten, einschließlich Leberprobleme während der Einnahme anderer Arzneimittel.
Diese Kapseln können zu Nebenwirkungen führen, die auch Symptome von Leberproblemen sein können. Diese Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4 aufgeführt. Sie müssen **Ihrem Arzt unverzüglich mitteilen**, wenn Sie eines dieser Zeichen und Symptome bei sich feststellen, da sie durch einen Leberschaden verursacht werden können. Ihr Arzt wird eine Blutuntersuchung bei Ihnen durchführen, um Ihre Leber zu überprüfen, bevor Sie mit der Einnahme dieser Kapseln beginnen, wenn Ihre Dosis erhöht wird sowie regelmäßig während der Behandlung. Diese Blutuntersuchungen helfen Ihrem Arzt, die Dosis anzupassen. Sollten die Untersuchungen auf Leberprobleme hinweisen, kann Ihr Arzt entscheiden, Ihre Dosis zu senken oder die Behandlung zu beenden.

In einigen Fällen können Flüssigkeitsverlust / Dehydratation auftreten, z.B. im Falle von Erbrechen, Übelkeit und Durchfall. Es ist wichtig Dehydratation zu vermeiden, indem Sie ausreichend Flüssigkeit trinken (siehe Abschnitt 4).

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien an Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren durchgeführt. Daher wird die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Einnahme von Lojuxta zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Andere Arzneimittel können die Wirkweise von Lojuxta beeinträchtigen. Während der Behandlung mit Lojuxta dürfen die folgenden Arzneimittel nicht eingenommen werden:

- einige Arzneimittel zur Behandlung bakterieller, Pilz- oder HIV-Infektionen (siehe Abschnitt 2 „Lojuxta darf nicht eingenommen werden“)
- einige Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck oder Angina oder zur Regulierung des Herzrhythmus (siehe Abschnitt 2 „Lojuxta darf nicht eingenommen werden“)

Sie müssen Ihren Arzt oder Apotheker auch informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, da sie eine Dosisänderung von Lojuxta erforderlich machen können:

- Arzneimittel zur Senkung der Cholesterinspiegel (z. B. Atorvastatin)
- kombinierte orale Kontrazeptiva (z. B. Ethinylestradiol, Norgestimat)
- Glukokortikoide (z. B. Beclometason, Prednisolon) Steroide zur Behandlung von Entzündungen bei Erkrankungen wie schwerem Asthma oder Arthritis
- Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen (z. B. Bicalutamid, Lapatinib, Methotrexat, Nilotinib, Pazopanib, Tamoxifen) oder Übelkeit/Erbrechen im Zusammenhang mit einer Behandlung gegen Krebs (z. B. Fosaprepitant)
- Arzneimittel zur Senkung der Aktivität des Immunsystems (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus)
- Arzneimittel zur Behandlung bakterieller oder Pilzinfektionen (z. B. Nafcillin, Azithromycin, Roxithromycin, Clotrimazol)
- Arzneimittel zur Behandlung und Vorbeugung von Blutgerinnseln (z. B. Cilostazol, Ticagrelor)
- Arzneimittel zur Behandlung von Angina – Brustschmerzen, die vom Herzen verursacht werden (z. B. Ranolazin)
- Arzneimittel zur Senkung des Blutdrucks (z. B. Amlodipin, Lacidipin)
- Arzneimittel zur Regulierung des Herzrhythmus (z. B. Amiodaron)
- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin)
- Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes (z. B. Pioglitazon, Linagliptin)
- Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose (z. B. Isoniazid, Rifampicin)
- Tetrazykline (Antibiotika) zur Behandlung von Infektionen, etwa des Harntrakts
- Arzneimittel zur Behandlung von Angststörungen und Depressionen (z. B. Alprazolam, Fluoxetin, Fluvoxamin)
- Antazida (z. B. Ranitidin, Cimetidin)
- Aminoglutethimid – ein Arzneimittel zur Behandlung des Cushing-Syndroms
- Arzneimittel zur Behandlung schwerer Akne (z. B. Isotretinoin)
- Paracetamol – ein Schmerzmittel
- Arzneimittel zur Behandlung zystischer Fibrose (z. B. Ivacaftor)
- Arzneimittel zur Behandlung von Harninkontinenz (z. B. Propiverin)
- Arzneimittel zur Behandlung niedriger Natriumspiegel im Blut (z. B. Tolvaptan)
- Arzneimittel zur Behandlung übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages (z. B. Modafinil)
- einige pflanzliche Arzneimittel:
 - Johanniskraut (zur Behandlung von Depressionen)
 - Ginkgo (zur Verbesserung des Gedächtnisses)
 - Gelbwurzel (zur Behandlung von Entzündungen und Infektionen)

Lojuxta kann die Wirkweise anderer Arzneimittel beeinträchtigen. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines oder mehrere der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- orale Kontrazeptiva (siehe Abschnitt 2 „Schwangerschaft und Stillzeit“)
- andere Arzneimittel zur Senkung der Cholesterinspiegel wie
 - Statine, etwa Simvastatin. Das Risiko eines Leberschadens ist erhöht, wenn dieses Arzneimittel zusammen mit Statinen eingenommen wird. Muskelschmerzen (Myalgie) oder -schwäche (Myopathie) können auch auftreten. **Setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn Sie Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche ungeklärter Ursache bei sich feststellen.** Sie sollten nicht mehr als 40 mg Simvastatin einnehmen, wenn Sie Lojuxta anwenden (siehe Abschnitt 2 „Lojuxta darf nicht eingenommen werden“).
- Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ zur Blutverdünnung (z. B. Warfarin)
- Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen (z. B. Everolimus, Imatinib, Lapatinib, Nilotinib, Topotecan)
- Arzneimittel zur Senkung der Aktivität des Immunsystems (z. B. Sirolimus)
- Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen (z. B. Maraviroc)
- Arzneimittel zur Behandlung und Vorbeugung von Blutgerinnseln (z. B. Dabigatranetexilat)

- Arzneimittel zur Behandlung von Angina – Brustschmerzen, die vom Herzen verursacht werden (z. B. Ranolazin)
- Arzneimittel zur Senkung des Blutdrucks (z. B. Talinolol, Aliskiren, Ambrisentan)
- Arzneimittel zur Regulierung des Herzrhythmus (z. B. Digoxin)
- Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes (z. B. Saxagliptin, Sitagliptin)
- Arzneimittel zur Behandlung von Gicht (z. B. Colchicin)
- Arzneimittel zur Behandlung niedriger Natriumspiegel im Blut (z. B. Tolvaptan)
- Antihistaminika zur Behandlung von Heuschnupfen (z. B. Fexofenadin)

Einnahme von Lojuxta zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

- Trinken Sie keinen Grapefruitsaft jeglicher Art.
- Der Konsum von Alkohol wird während der Behandlung mit Lojuxta nicht empfohlen.
- Es kann eine Anpassung Ihrer Lojuxta-Dosis erforderlich sein, wenn Sie Pfefferminzöl oder Pomeranzen konsumieren.
- Um die Wahrscheinlichkeit von Magenbeschwerden zu senken, müssen Sie während der Einnahme dieses Arzneimittels eine fettarme Diät einhalten. Nehmen Sie eine Beratung durch einen Ernährungsberater in Anspruch, um zu erfahren, was Sie während der Einnahme von Lojuxta essen können.

Schwangerschaft und Stillzeit

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder versuchen, schwanger zu werden, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, da die Möglichkeit besteht, dass es Ihrem ungeborenen Kind schadet. Wenn Sie während der Einnahme dieses Arzneimittels schwanger werden, setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung und beenden Sie die Einnahme der Kapseln.

Schwangerschaft

- Vor Beginn der Behandlung sollten Sie bestätigen lassen, dass Sie nicht schwanger sind und eine wirksame Verhütungsmethode nach Anweisung Ihres Arztes anwenden. Wenn Sie die Antibaby-Pille einnehmen und mehr als zwei Tage lang an Durchfall oder Erbrechen leiden, müssen Sie nach Abklingen der Symptome 7 Tage lang eine andere Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (z. B. Kondome, Diaphragma).
- Wenn Sie nach Beginn der Behandlung mit Lojuxta entscheiden, schwanger zu werden, informieren Sie Ihren Arzt, da Ihre Behandlung geändert werden muss.

Stillzeit

- Es ist nicht bekannt, ob Lojuxta in die Muttermilch ausgeschieden wird. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder planen zu stillen. Ihr Arzt wird Ihnen raten, entweder die Einnahme von Lojuxta oder das Stillen zu beenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Behandlung kann Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Wenn Sie während der Behandlung an Schwindel leiden, führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, bis Sie sich besser fühlen.

Lojuxta enthält Lactose und Natrium

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

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

3. Wie ist Lojuxta einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Diese Kapseln sollten Ihnen von einem in der Behandlung von Lipidstörungen erfahrenen Arzt verschrieben werden, der Sie außerdem regelmäßig überwachen wird.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt eine 5 mg-Kapsel täglich. Ihr Arzt kann Ihre Dosis langsam im Laufe der Zeit auf maximal 60 mg pro Tag erhöhen. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen,

- welche Dosis Sie wie lange einnehmen müssen.
- wann Ihre Dosis erhöht oder gesenkt werden muss.

Ändern Sie die Dosis nicht selbst.

- Nehmen Sie dieses Arzneimittel einmal täglich vor dem Schlafengehen und mindestens 2 Stunden nach dem Abendessen mit einem Glas Wasser ein (siehe Abschnitt 2 „Einnahme von Lojuxta zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol“).
- Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht zusammen mit einer Mahlzeit ein, da diese Kapseln zusammen mit Nahrung zu Magenbeschwerden führen können (siehe Abschnitt 2 „Einnahme von Lojuxta zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol“).
- Wenn Sie ein anderes Arzneimittel zur Senkung der Cholesterinspiegel durch Bindung der Gallensäure wie Colesevelam oder Cholestyramin anwenden, nehmen Sie diesen Gallensäurebinder mindestens **4 Stunden vor oder 4 Stunden nach** der Einnahme von Lojuxta ein.

Aufgrund der Möglichkeit von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, kann Ihr Arzt die Uhrzeit, zu der Sie Ihre Arzneimittel einnehmen, ändern. Alternativ kann Ihr Arzt auch Ihre Dosis von Lojuxta verringern. Informieren Sie Ihren Arzt über jede Änderung bezüglich der Arzneimittel, die Sie einnehmen.

Sie müssen während der Einnahme dieses Arzneimittels außerdem täglich Nahrungsergänzungsmittel mit Vitamin E und essentiellen Fettsäuren (Omega-3 und Omega-6) einnehmen. Die übliche benötigte Dosis ist im Folgenden aufgeführt. Fragen Sie Ihren Arzt oder Ernährungsberater, wie Sie diese Nahrungsergänzungsmittel erhalten. Siehe Abschnitt 2 „Einnahme von Lojuxta zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol“.

Tägliche Menge	
Vitamin E	400 IE*
Omega-3	Etwa
EPA	110 mg*
DHA	80 mg
ALA	210 mg
Omega-6	
Linolsäure	200 mg

* IE – internationale Einheiten; mg – Milligramm

Wenn Sie eine größere Menge von Lojuxta eingenommen haben, als Sie sollten

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Einnahme von Lojuxta vergessen haben

Nehmen Sie einfach Ihre normale Dosis am nächsten Tag zur üblichen Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Lojuxta abbrechen

Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittel abbrechen, können Ihre Cholesterinspiegel wieder steigen. Sie sollten sich mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen, bevor Sie die Einnahme dieses Arzneimittels abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwere Nebenwirkungen:

- Es wurden häufig abnormale Leberfunktionswerte bei Blutuntersuchungen berichtet (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen). Zeichen und Symptome von Leberproblemen sind:
 - Übelkeit
 - Erbrechen
 - Magenschmerzen
 - Muskelschmerzen
 - Fieber
 - Gelbfärbung der Haut oder der Augäpfel
 - stärkere Müdigkeit als üblich
 - grippeartige Symptome

Teilen Sie Ihrem Arzt unverzüglich mit, wenn Sie eines dieser Symptome bei sich feststellen, da Ihr Arzt eventuell entscheiden wird, die Behandlung zu beenden.

Die folgenden weiteren Nebenwirkungen sind ebenfalls aufgetreten:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Durchfall
- Übelkeit und Erbrechen
- Magenschmerzen, Magenbeschwerden oder Blähungen des Magens
- verminderter Appetit
- Verdauungsstörungen
- Flatulenz (Blähungen)
- Verstopfung
- Gewichtsverlust

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Entzündung des Magens und des Darms, die zu Durchfall und Erbrechen führt
- Regurgitation (Rückfluss von Nahrung)
- Aufstoßen
- Gefühl der unvollständigen Stuhlentleerung, Stuhldrang
- Rektalblutungen (Blutungen aus dem After) oder Blut im Stuhl
- Schwindel, Kopfschmerzen, Migräne
- Müdigkeit, Energielosigkeit oder allgemeine Schwäche
- vergrößerte, geschädigte oder Fettleber
- Violettverfärbung der Haut, feste Beulen auf der Haut, Ausschlag, gelbe Beulen auf der Haut
- veränderte Blutgerinnungswerte
- Veränderungen der Blutzellzahlen
- erniedrigte Spiegel von Kalium, Carotin, Vitamin E und Vitamin K im Blut
- Muskelspasmen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Grippe oder Erkältung, Fieber, Nebenhöhlenentzündung, Husten
- niedrige Zahl der roten Blutkörperchen (Anämie)
- Dehydratation, Mundtrockenheit

- Appetitsteigerung
- Brennen oder Kribbeln der Haut
- Schwellung des Auges
- Ulkus oder wunde Stelle im Hals
- Erbrechen von Blut
- trockene Haut
- Blasenbildung
- exzessives Schwitzen
- Gelenkschmerzen oder -schwellung, Schmerzen in Händen oder Füßen
- Muskelschmerzen
- Blut oder Protein im Urin
- Brustschmerzen
- Gangveränderung
- abnormale Lungenfunktionswerte

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Haarausfall (Alopezie)
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Flüssigkeitsverlust, der Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Schwindel, Müdigkeit oder Bewußtlosigkeit verursachen kann (Dehydratation)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Lojuxta aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett oder dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Lojuxta enthält

- Der Wirkstoff ist: Lomitapid.
 Lojuxta 30 mg: Jede Hartkapsel enthält Lomitapidmesilat entsprechend 30 mg Lomitapid.
 Lojuxta 40 mg: Jede Hartkapsel enthält Lomitapidmesilat entsprechend 40 mg Lomitapid.
 Lojuxta 60 mg: Jede Hartkapsel enthält Lomitapidmesilat entsprechend 60 mg Lomitapid.

- Die sonstigen Bestandteile sind: vorverkleisterte Stärke (Mais); Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.); mikrokristalline Cellulose; Lactose-Monohydrat; hochdisperses Siliciumdioxid und Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (siehe Abschnitt 2 „Lojuxta enthält Lactose und Natrium“).

Kapselhülle:

- Die Kapselhülle der 30 mg-Kapseln enthält Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172) und Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172).
- Die Kapselhülle der 40 mg-Kapseln enthält Gelatine, Titandioxid (E171) und Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172).
- Die Kapselhülle der 60 mg-Kapseln enthält Gelatine, Titandioxid (E171) und Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172).
- Alle Kapseln sind mit schwarzer Lebensmittelfarbe bedruckt.

Wie Lojuxta aussieht und Inhalt der Packung

- Lojuxta 30 mg sind Hartkapseln mit orangefarbenem Oberteil/gelbem Unterteil, mit dem Aufdruck „30 mg“ auf dem Unterteil und „A733“ auf dem Oberteil in schwarzer Tinte.
- Lojuxta 40 mg sind Hartkapseln mit gelbem Oberteil/weißem Unterteil, mit dem Aufdruck „40 mg“ auf dem Unterteil und „A733“ auf dem Oberteil in schwarzer Tinte.
- Lojuxta 60 mg sind Hartkapseln mit gelbem Oberteil/gelbem Unterteil, mit dem Aufdruck „60 mg“ auf dem Unterteil und „A733“ auf dem Oberteil in schwarzer Tinte.

Packungsgrößen:

28 Kapseln

Pharmazeutischer Unternehmer

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

Hersteller

Amryt Pharmaceuticals DAC

45 Mespil Road

Dublin 4

Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva

ExCEEEd Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Czech republic

Tel.: +370 661 663 99

pv.global@exceedorphan.com

България

ExCEEEd Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Czech republic

Тел.: +359 888 918 090

pv.global@exceedorphan.com

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Česká republika

ExCEEEd Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Magyarország

ExCEEEd Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Czech republic
Tel: +420 724 321 774
pv.global@exceedorphan.com

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf.: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

ExCEEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +370 661 663 99
pv.global@exceedorphan.com

Ελλάδα

Amryt Pharmaceuticals DAC
Τηλ: +800 44 474447
Τηλ: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

España

Chiesi España, S.A.U.
Tel: + 34 93 494 8000

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

ExCEEEd Orphan Distribution d.o.o.
Savska cesta 32, Zagreb, 100 00
Croatia
Tel: +385 99 320 0330
pv.global@exceedorphan.com

Ireland

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Czech republic
Tel.: +36 20 399 4269
pv.global@exceedorphan.com

Malta

Amryt Pharmaceuticals DAC
Tel: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 88 501 64 00

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

ExCEEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +48 502 188 023
pv.global@exceedorphan.com

Portugal

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

România

ExCEEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +40 744 366 015
pv.global@exceedorphan.com

Slovenija

ExCEEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +386 30 210 050
pv.global@exceedorphan.com

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Slovenská republika

ExCEED Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +420 608 076 274
pv.global@exceedorphan.com

Italia

Chiesi Italia S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Κύπρος

Amryt Pharmaceuticals DAC
Τηλ: +800 44 474447
Τηλ: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Latvija

ExCEED Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +370 661 663 99
pv.global@exceedorphan.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

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