

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lojuxta 5 mg gélules

Lojuxta 10 mg gélules

Lojuxta 20 mg gélules

Lojuxta 30 mg gélules

Lojuxta 40 mg gélules

Lojuxta 60 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lojuxta 5 mg gélules

Chaque gélule contient du mésylate de lomitapide équivalent à 5 mg de lomitapide.

Excipient à effet notoire

Chaque gélule contient 70,12 mg de lactose (sous forme de monohydrate) (voir rubrique 4.4).

Lojuxta 10 mg gélules

Chaque gélule contient du mésylate de lomitapide équivalent à 10 mg de lomitapide.

Excipient à effet notoire

Chaque gélule contient 140,23 mg de lactose (sous forme de monohydrate) (voir rubrique 4.4).

Lojuxta 20 mg gélules

Chaque gélule contient du mésylate de lomitapide équivalent à 20 mg de lomitapide.

Excipient à effet notoire

Chaque gélule contient 129,89 mg de lactose (sous forme de monohydrate) (voir rubrique 4.4).

Lojuxta 30 mg gélules

Chaque gélule contient du mésylate de lomitapide équivalent à 30 mg de lomitapide.

Excipient à effet notoire

Chaque gélule contient 194,84 mg de lactose (sous forme de monohydrate) (voir rubrique 4.4).

Lojuxta 40 mg gélules

Chaque gélule contient du mésylate de lomitapide équivalent à 40 mg de lomitapide.

Excipient à effet notoire

Chaque gélule contient 259,79 mg de lactose (sous forme de monohydrate) (voir rubrique 4.4).

Lojuxta 60 mg gélules

Chaque gélule contient du mésylate de lomitapide équivalent à 60 mg de lomitapide.

Excipient à effet notoire

Chaque gélule contient 389,68 mg de lactose (sous forme de monohydrate) (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Lojuxta 5 mg gélules

La gélule de 19,4 mm est constituée d'une coiffe et d'un corps orange, portant les inscriptions à l'encre noire « 5 mg » sur le corps et « A733 » sur la coiffe.

Lojuxta 10 mg gélules

La gélule de 19,4 mm est constituée d'une coiffe orange et un corps blanc, portant les inscriptions à l'encre noire « 10 mg » sur le corps et « A733 » sur la coiffe.

Lojuxta 20 mg gélules

La gélule de 19,4 mm est constituée d'une coiffe et d'un corps blancs, portant les inscriptions à l'encre noire « 20 mg » sur le corps et « A733 » sur la coiffe.

Lojuxta 30 mg gélules

La gélule de 21,6 mm est constituée d'une coiffe orange et un corps jaune, portant les inscriptions à l'encre noire « 30 mg » sur le corps et « A733 » sur la coiffe.

Lojuxta 40 mg gélules

La gélule de 23,4 mm est constituée d'une coiffe jaune et un corps blanc portant les inscriptions à l'encre noire « 40 mg » sur le corps et « A733 » sur la coiffe.

Lojuxta 60 mg gélules

La gélule de 23,4 mm est constituée d'une coiffe et d'un corps jaunes portant les inscriptions à l'encre noire « 60 mg » sur le corps et « A733 » sur la coiffe.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lojuxta est indiqué en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et d'autres médicaments hypolipémiants, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL), chez des patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo).

L'HFHo doit être confirmée par un test génétique dans toute la mesure du possible. D'autres formes d'hyperlipoprotéinémies primaires et les causes secondaires d'hypercholestérolémie (syndrome néphrotique, hypothyroïdisme, par exemple) doivent être exclues.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Lojuxta doit être instauré et surveillé par un médecin qualifié dans la prise en charge des patients atteints de dyslipidémie.

Posologie

La posologie initiale recommandée est de 5 mg une fois par jour. Après 2 semaines, la dose peut être augmentée, en fonction de la réponse en C-LDL et sur la base d'une sécurité et d'une tolérance acceptables, à 10 mg, puis, à des intervalles d'au moins 4 semaines, à 20 mg, 40 mg et jusqu'à la dose maximale recommandée de 60 mg (voir rubrique 4.4).

La dose doit être augmentée progressivement, afin de minimiser l'incidence et la gravité des effets indésirables gastro-intestinales et l'augmentation des aminotransférases.

La survenue et la gravité des effets indésirables gastro-intestinaux associés à Lojuxta diminuent avec un régime alimentaire pauvre en graisses. Les patients doivent suivre un régime apportant moins de 20 % des calories sous forme de graisses avant de commencer le traitement et poursuivre ce régime pendant le traitement. Les patients doivent recevoir des conseils diététiques.

Les patients doivent éviter de consommer du jus de pamplemousse et de l'alcool (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Chez les patients traités par une dose d'entretien stable de Lojuxta qui reçoivent de l'atorvastatine, il faut soit :

- Espacer la prise des médicaments de 12 heures

OU

- Réduire la dose de Lojuxta de moitié. Les patients traités par 5 mg doivent rester à 5 mg.

Une augmentation de la dose peut ensuite être envisagée avec prudence en fonction de la réponse en C-LDL et de la sécurité/tolérance. Lors de l'arrêt de l'atorvastatine, la dose de Lojuxta doit être augmentée progressivement par paliers, en fonction de la réponse en C-LDL et de la sécurité/tolérance.

Chez les patients traités par une dose d'entretien stable de Lojuxta, qui reçoivent n'importe quel autre inhibiteur faible du cytochrome P450 (CYP) 3A4, il faut espacer la prise des médicaments (Lojuxta et l'inhibiteur faible du CYP3A4) de 12 heures. Des précautions supplémentaires s'imposent lors de l'administration de Lojuxta avec plus d'un inhibiteur faible du CYP3A4. La dose maximale de Lojuxta doit être limitée en fonction de la réponse en C-LDL souhaitée.

Une diminution des taux d'acides gras essentiels et de vitamine E dans les études cliniques a été observée, les patients doivent prendre quotidiennement des compléments alimentaires apportant 400 UI de vitamine E et approximativement 200 mg d'acide linoléique, 110 mg d'acide eicosapentaénoïque (AEP), 210 mg d'acide alpha linolénique (AAL) et 80 mg d'acide docosahexaénoïque (ADH), pendant toute la durée du traitement par Lojuxta (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Patients âgés

L'expérience du traitement par lomitapide chez les patients âgés de 65 ans ou plus est limitée. Il convient donc d'être particulièrement prudent chez ces patients.

La posologie recommandée implique de débuter le traitement à la dose la plus faible et d'augmenter prudemment en fonction de la tolérance individuelle des patients, ainsi aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les personnes âgées.

Insuffisance hépatique

Le lomitapide est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, y compris les patients dont les tests de la fonction hépatique sont anormaux de façon prolongée et inexplicable (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ne doivent pas dépasser 40 mg par jour.

Insuffisance rénale

Les patients présentant une maladie rénale en phase terminale, traités par dialyse, ne doivent pas dépasser 40 mg par jour (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du lomitapide n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans et l'utilisation de ce médicament chez les enfants n'est donc pas recommandée. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

L'administration avec des aliments peut augmenter l'exposition au lomitapide. Il doit donc être pris à jeun, au moins 2 heures après le repas du soir, car la teneur en graisses d'un repas récent peut avoir un effet défavorable sur tolérance gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère et patients dont les tests de la fonction hépatique sont anormaux de façon prolongée et inexplicable (voir rubrique 4.2).
- Patients souffrant d'une maladie intestinale importante ou chronique connue, par exemple une maladie intestinale inflammatoire ou de malabsorption.
- Administration concomitante de plus de 40 mg de simvastatine (voir rubrique 4.5).
- Utilisation concomitante de Lojuxta et d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (p. ex. antifongiques azolés tels que l'itraconazole, le fluconazole, le kéroconazole, le voriconazole, le posaconazole ; antibiotiques macrolides, comme l'érythromycine ou la clarithromycine ; antibiotiques kétolides tels que la téliithromycine ; inhibiteurs des protéases du VIH ; les bloqueurs de canaux calciques diltiazem et vérapamil, ainsi que le médicament anti-arythmique dronedarone [voir rubrique 4.5]).
- Grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Anomalies des enzymes hépatiques

Le lomitapide peut provoquer des augmentations des taux des enzymes hépatiques alanine aminotransférase [ALAT] et aspartate aminotransférase [ASAT] et une stéatose hépatique (voir rubrique 5.1). Il n'y a pas eu d'augmentation concomitante ou subséquente cliniquement significative de la bilirubine sérique, du rapport international normalisé (INR, *International Normalised Ratio*), ni des phosphatases alcalines. Il n'est pas connu dans quelle mesure la stéatose hépatique associée au lomitapide favorise l'augmentation des taux d'aminotransférases. Les modifications des enzymes hépatiques peuvent se produire à n'importe quel moment pendant le traitement, mais se sont produites le plus souvent lors de l'augmentation progressive de la dose.

Bien que des cas de dysfonctionnement du foie (taux élevés des aminotransférases associés à une augmentation de la bilirubine ou de l'INR) ou d'insuffisance hépatique n'aient pas été rapportés, le lomitapide pourrait induire une stéato-hépatite, pouvant évoluer en cirrhose sur plusieurs années. Les

études cliniques étayant la sécurité et l'efficacité du lomitapide dans l'HFHo n'auraient probablement pas permis de détecter ce résultat indésirable, en raison de leur taille et de leur durée.

Surveillance des tests de la fonction hépatique

Les taux des enzymes ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, de la bilirubine totale, de la gamma-glutamyl transférase (gamma-GT) et de l'albumine sérique doivent être mesurés avant de commencer le traitement par Lojuxta. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère et les patients dont les tests de la fonction hépatique sont anormaux de façon prolongée et inexpliquée. Si les résultats des tests hépatiques avant traitement sont anormaux, l'instauration du traitement par ce médicament ne doit être envisagée qu'après une investigation appropriée réalisée par un hépatologue et seulement lorsque les anomalies avant traitement sont expliquées ou résolues.

Pendant la première année de traitement, il faut mesurer les valeurs des tests hépatiques (au minimum les taux d'ALAT et d'ASAT), avant chaque augmentation de dose ou une fois par mois, selon l'échéance qui se présente en premier. Après la première année, ces analyses doivent être réalisées au moins tous les 3 mois et avant toute augmentation de dose. Il convient de réduire la dose de Lojuxta si des augmentations des taux d'aminotransférases sont observées et d'interrompre le traitement en cas d'augmentations prolongées ou cliniquement significatives (voir le Tableau 1).

Modification de la dose en raison d'augmentations des taux d'aminotransférases hépatiques

Le Tableau 1 résume les recommandations à suivre pour l'ajustement de la dose et la surveillance chez les patients qui développent des taux élevés d'aminotransférases pendant le traitement par Lojuxta.

Tableau 1 : Ajustement de la dose et surveillance des patients présentant des taux élevés d'aminotransférases

ALAT ou ASAT	Recommandations pour le traitement et le suivi des patients*
≥ à 3 fois et < à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN)	<ul style="list-style-type: none">Confirmer l'augmentation par une nouvelle mesure dans un délai d'une semaine.En cas de confirmation, réduire la dose et faire réaliser des tests complémentaires de la fonction hépatique s'ils n'ont pas déjà été effectués (tels que phosphatases alcalines, bilirubine totale et INR).Renouveler les analyses toutes les semaines et interrompre la prise du médicament s'il y a des signes de fonctionnement anormal du foie (augmentation de la bilirubine totale ou de l'INR), si les taux d'aminotransférases dépassent 5 fois la LSN ou s'ils ne redescendent pas en dessous de 3 fois la LSN dans un délai d'environ 4 semaines. Adresser les patients présentant des taux élevés d'aminotransférases supérieurs à 3 fois la LSN de façon prolongée à un hépatologue pour des investigations complémentaires.En cas de reprise du traitement par Lojuxta après un retour des taux d'aminotransférases en dessous de 3 fois la LSN, envisager de réduire la dose et surveiller les tests de la fonction hépatique plus souvent.

ALAT ou ASAT	Recommandations pour le traitement et le suivi des patients*
≥ à 5 fois la LSN	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre la prise du médicament et faire réaliser des tests complémentaires de la fonction hépatique s'ils n'ont pas déjà été effectués (tels que phosphatases alcalines, bilirubine totale et INR). Si les taux d'aminotransférases ne reviennent pas en dessous de 3 fois la LSN dans un délai d'environ 4 semaines, adresser le patient à un hépatologue pour des investigations complémentaires. • En cas de reprise du traitement par Lojuxta après un retour des taux d'aminotransférases en dessous de 3 fois la LSN, réduire la dose et surveiller les tests de la fonction hépatique plus souvent.

*Recommandations pour une LSN d'environ 30 à 40 unités internationales/litre.

Si les augmentations des taux d'aminotransférases s'accompagnent de symptômes cliniques d'atteinte hépatique (tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales, fièvre, jaunisse, léthargie, symptômes grippaux), d'augmentations de la bilirubine supérieures ou égales à 2 fois la LSN ou d'une maladie hépatique évolutive, le traitement par Lojuxta doit être interrompu et le patient doit être adressé à un hépatologue pour des investigations complémentaires.

La réintroduction du traitement peut être envisagée si les bénéfices sont estimés supérieurs aux risques associés à une atteinte hépatique potentielle.

Stéatose hépatique et risque de maladie hépatique évolutive

En cohérence avec le mécanisme d'action du lomitapide, la majorité des patients traités ont présenté une augmentation des graisses hépatiques. Dans une étude de phase 3, en ouvert, 18 patients sur 23 présentant une HFFHo ont développé une stéatose hépatique (graisses hépatiques > 5,56 %), d'après des mesures par spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) (voir rubrique 5.1). L'augmentation absolue médiane des graisses hépatiques a été de 6 % après 26 et 78 semaines de traitement, par rapport à 1 % avant traitement, mesurée par spectroscopie par RMN. La stéatose hépatique est un facteur de risque pour des maladies hépatiques évolutives, notamment la stéato-hépatite et la cirrhose. Les conséquences à long terme de la stéatose hépatique associée au traitement par lomitapide ne sont pas connues. Des données cliniques suggèrent que l'accumulation de graisses dans le foie est réversible après l'arrêt du traitement par Lojuxta, mais on ne sait pas s'il subsiste des séquelles histologiques, en particulier après une utilisation de longue durée.

Surveillance pour détecter des signes de maladie hépatique évolutive

Un dépistage régulier d'une stéato-hépatite ou d'une fibrose doit être effectué avant traitement, puis annuellement, à l'aide des techniques d'imagerie et des biomarqueurs suivants :

- imagerie visant à déterminer l'élasticité des tissus, par exemple FibroScan, imagerie par impulsion de force de radiation acoustique (ARFI, *acoustic radiation force impulse*), ou élastographie par résonance magnétique (RM)
- mesure des gamma-GT et de l'albumine sérique pour détecter de possibles lésions hépatiques
- mesure d'au moins un des marqueurs dans chacune des catégories suivantes :
 - protéine C réactive de haute sensibilité (PCR-hs), vitesse de sédimentation des érythrocytes (VSE), cytokératine 18 (fragment CK-18), NASH Test (recherche d'une inflammation du foie)
 - score ELF (*Enhanced Liver Fibrosis*), FibroMètre, rapport ASAT/ALAT, score Fib-4, Fibrotest (fibrose hépatique)

La réalisation de ces tests et leur interprétation devront faire intervenir le médecin traitant les lipides et l'hépatologue. Chez les patients dont les résultats suggèrent la présence d'une stéato-hépatite ou d'une fibrose une biopsie hépatique doit être envisagée.

Si un patient souffre d'une stéato-hépatite ou d'une fibrose confirmée par biopsie, le rapport bénéfice/risque doit être réévalué et le traitement doit être arrêté si nécessaire.

Déshydratation

Des cas de déshydratation et d'hospitalisation ont été rapportés chez des patients traités par le lomitapide depuis sa commercialisation. Les patients traités par le lomitapide doivent être avertis du risque potentiel de déshydratation liée aux réactions indésirables gastro-intestinales et doivent prendre des précautions pour éviter une déplétion hydrique.

Utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4

Le lomitapide s'avère être un substrat sensible pour le CYP3A4. Les inhibiteurs du CYP3A4 augmentent l'exposition au lomitapide, les inhibiteurs puissants induisant une augmentation de l'exposition d'un facteur 27 environ. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 et de Lojuxta est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Dans les études cliniques menées avec le lomitapide, un patient présentant une HFHo a développé une augmentation marquée des taux d'aminotransférases (de 24 fois la LSN pour l'ALAT, de 13 fois pour l'ASAT) dans les jours qui ont suivi l'instauration d'un traitement par la clarithromycine, un inhibiteur puissant du CYP3A4. Si le traitement par des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 est inévitable, Lojuxta doit être arrêté pendant la durée du traitement.

Les inhibiteurs faibles du CYP3A4 sont susceptibles d'augmenter l'exposition au lomitapide lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante. En cas d'administration avec l'atorvastatine, la dose de Lojuxta doit soit être prise à 12 heures d'intervalle soit être diminuée de moitié (voir rubrique 4.2). La dose de Lojuxta doit être administrée à 12 heures d'intervalle de n'importe quel autre inhibiteur faible du CYP3A4.

Utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4

Les médicaments inducteurs du CYP3A4 sont susceptibles d'augmenter la vitesse et l'intensité du métabolisme du lomitapide. Les inducteurs du CYP3A4 exercent leur effet de manière temps-dépendante et peuvent nécessiter au moins 2 semaines pour atteindre leur effet maximal après leur introduction. Inversement, lors de l'arrêt de ces médicaments, la baisse de l'induction du CYP3A4 peut prendre au moins 2 semaines.

L'administration concomitante d'un inducteur du CYP3A4 peut entraîner une diminution de l'effet du lomitapide. Tout effet sur l'efficacité est susceptible d'être variable. Lors de l'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (par ex. aminoglutéthimide, nafcilline, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, phénobarbital, rifampicine, carbamazépine, pioglitazone, glucocorticoïdes, modafinil et phénytoïne) et de Lojuxta, la possibilité d'une interaction médicamenteuse susceptible d'agir sur l'efficacité doit être prise en compte. L'utilisation de millepertuis avec Lojuxta doit être évitée.

Si une utilisation chronique de l'inducteur du CYP3A4 est envisagée, il est recommandé d'augmenter la fréquence des mesures du C-LDL et d'envisager d'augmenter la dose de Lojuxta pour assurer le maintien du niveau d'efficacité souhaité. Lors de la suppression d'un inducteur du CYP3A4, la possibilité d'une exposition accrue doit être prise en compte et il peut être nécessaire de réduire la dose de Lojuxta.

Utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA (« statines »)

Le lomitapide augmente les concentrations plasmatiques des statines. Les patients recevant Lojuxta en complément d'un traitement par une statine doivent être surveillés pour détecter des événements indésirables associés à l'utilisation de fortes doses de statines. Ces dernières induisent quelquefois une myopathie. Dans de rares cas, la myopathie peut prendre la forme d'une rhabdomyolyse, avec ou sans insuffisance rénale aiguë secondaire à une myoglobinurie, et peut conduire au décès. Tous les patients recevant du lomitapide en même temps qu'une statine doivent être avertis du risque accru potentiel de myopathie et il convient de leur demander de signaler rapidement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexpliquée. Des doses de simvastatine supérieures à 40 mg ne doivent pas être utilisées avec Lojuxta (voir rubrique 4.3).

Jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse doit être supprimé du régime alimentaire pendant le traitement par Lojuxta.

Risque d'anticoagulation suprathérapeutique ou subthérapeutique avec des anticoagulants coumariniques

Le lomitapide augmente les concentrations plasmatiques de warfarine. Des augmentations de la dose de Lojuxta peuvent entraîner une anticoagulation suprathérapeutique et des diminutions de la dose peuvent conduire à une anticoagulation subthérapeutique. La difficulté à contrôler l'INR a contribué à l'arrêt précoce de l'étude de phase 3 chez un des cinq patients prenant simultanément de la warfarine. Les patients prenant de la warfarine doivent être soumis à une surveillance régulière de l'INR, en particulier après toute modification de la dose de Lojuxta. La dose de warfarine doit être ajustée en cas d'indication clinique.

Consommation d'alcool

L'alcool peut augmenter les taux de graisses dans le foie et induire ou exacerber une atteinte hépatique. Dans l'étude de phase 3, 3 des 4 patients présentant des augmentations de l'ALAT au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale ont déclaré consommer de l'alcool en quantité supérieure aux limites recommandées dans le protocole. Il n'est pas recommandé de consommer de l'alcool pendant le traitement par lomitapide.

Agents hépatotoxiques

Il convient d'être prudent lorsque Lojuxta est utilisé avec d'autres médicaments connus pour être potentiellement hépatotoxiques, comme l'isotrétinoïne, l'amiodarone, le paracétamol (plus de 4 g/jour pendant 3 jours ou plus par semaine), le méthotrexate, les tétracyclines et le tamoxifène. L'effet de l'administration concomitante de lomitapide et d'autres médicaments hépatotoxiques n'est pas connu. Une surveillance plus fréquente de la fonction hépatique est conseillée.

Absorption réduite des vitamines liposolubles et des acides gras sériques

Étant donné son mode d'action dans l'intestin grêle, le lomitapide peut réduire l'absorption des nutriments liposolubles. Dans l'étude de phase 3, les patients ont reçu quotidiennement des compléments alimentaires de vitamine E, d'acide linoléique, d'AAL, d'AEP et d'ADH. Dans cette étude, les taux sériques médians de vitamine E, d'AAL, d'acide linoléique, d'AEP, d'ADH, et d'acide arachidonique avaient baissé par rapport aux valeurs avant traitement jusqu'à la semaine 26, mais se sont maintenus au-dessus de la limite inférieure de l'intervalle de référence. Il n'a pas été observé de conséquences cliniques indésirables de ces réductions pour une durée de traitement allant jusqu'à 78 semaines. Les patients sous Lojuxta doivent prendre quotidiennement des compléments alimentaires contenant 400 unités internationales de vitamine E et approximativement 200 mg d'acide linoléique, 210 mg d'AAL, 110 mg d'AEP et 80 mg d'ADH.

Mesures de contraception chez les femmes en âge de procréer

Avant d'instaurer le traitement chez les femmes en âge de procréer, des conseils appropriés concernant les méthodes efficaces de contraception doivent être donnés et une contraception efficace doit être prescrite. Les patientes qui prennent des contraceptifs oraux à base d'œstrogènes doivent être averties d'une éventuelle perte d'efficacité en raison de diarrhées et/ou de vomissements (voir rubrique 4.5). Les contraceptifs oraux à base d'œstrogènes sont des inhibiteurs faibles du CYP3A4 (voir rubrique 4.2).

En cas de grossesse, les patientes doivent immédiatement contacter leur médecin et arrêter le traitement (voir rubrique 4.6).

Excipients à effet notoire

Lactose

Lojuxta contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur le lomitapide et autres formes d'interactions

Tableau 2 : Interactions entre Lojuxta et d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments	Effets sur les taux de lomitapide	Recommandation concernant l'administration concomitante avec Lojuxta
Inhibiteurs du CYP3A4	<p><u>Inhibiteurs puissants et modérés</u></p> <p>Lorsque 60 mg de lomitapide ont été administrés avec 200 mg, deux fois par jour, de kéroconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, l'ASC du lomitapide a augmenté d'un facteur 27 environ et la C_{max} augmenté de près de 15 fois.</p> <p>Les interactions entre des inhibiteurs modérés du CYP3A4 et le lomitapide n'ont pas été étudiées.</p> <p>Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 pourraient avoir un effet important sur les propriétés pharmacocinétiques du lomitapide. Une utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 est susceptible d'augmenter l'exposition au lomitapide d'un facteur 4 à 10, au vu des résultats de l'étude menée avec le kéroconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, ainsi que des données historiques obtenues avec le modèle clinique utilisant le midazolam comme substrat du CYP3A4.</p>	<p><u>Inhibiteurs puissants et modérés</u></p> <p>L'utilisation d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 avec Lojuxta est contre-indiquée. Si un traitement par des antifongiques azolés (p. ex. itraconazole, kéroconazole, fluconazole, voriconazole, posaconazole), l'antiarythmique dronedarone, des antibiotiques macrolides (p. ex. érythromycine, clarithromycine), des antibiotiques kétolides (par ex. téthromycine), des inhibiteurs des protéases du VIH, les bloqueurs des canaux calciques diltiazem et vérapamil, ne peut être évité, Lojuxta doit être interrompu pendant la durée du traitement (voir rubriques 4.3 et 4.4).</p> <p>Le jus de pamplemousse est un inhibiteur modéré du CYP3A4 et pourrait augmenter de façon importante l'exposition au lomitapide. Les patients sous Lojuxta doivent éviter de consommer du jus de pamplemousse.</p>

Médicaments	Effets sur les taux de lomitapide	Recommandation concernant l'administration concomitante avec Lojuxta
	<p><u>Inhibiteurs faibles</u></p> <p>Les inhibiteurs faibles du CYP3A4 sont susceptibles d'augmenter l'exposition au lomitapide lorsqu'ils sont pris de façon concomitante.</p> <p>Lors de l'administration concomitante de 20 mg de lomitapide avec l'atorvastatine, un inhibiteur faible du CYP3A4, l'ASC et la C_{max} du lomitapide ont augmenté approximativement d'un facteur 2. Lorsque la dose de lomitapide a été prise à 12 heures d'intervalle de l'atorvastatine, il n'a pas été observé d'augmentation cliniquement significative de l'exposition au lomitapide.</p> <p>Lors de l'administration concomitante, ou à 12 heures d'intervalle, de 20 mg de lomitapide avec l'éthinyloestradiol/norgestimate, un inhibiteur faible du CYP3A4, il n'a pas été observé d'augmentation cliniquement significative de l'exposition au lomitapide.</p>	<p><u>Inhibiteurs faibles</u></p> <p>En cas d'administration avec l'atorvastatine, la dose de Lojuxta doit soit être prise à 12 heures d'intervalle soit être diminuée de moitié (voir rubrique 4.2). La dose de Lojuxta doit être prise à 12 heures d'intervalle de n'importe quel autre inhibiteur faible du CYP3A4. Parmi les exemples d'inhibiteurs faibles du CYP3A4 figurent les produits suivants : alprazolam, amiodarone, amlodipine, atorvastatine, azithromycine, bicalutamide, cilostazol, cimétidine, ciclosporine, clotrimazole, fluoxétine, fluvoxamine, fosaprépitant, ginkgo, hydraste du Canada, isoniazide, ivacaftor, lacidipine, lapatinib, linagliptine, nilotinib, contraceptifs oraux à base d'oestrogènes, pazopanib, huile de menthe poivrée, propivérine, ranitidine, ranolazine, roxithromycine, orange amère, tacrolimus, ticagrélor et tolvaptan. Cette liste n'est pas exhaustive et les prescripteurs doivent vérifier les informations de prescription des médicaments devant être co-administrés avec Lojuxta, pour identifier des interactions potentielles dans lesquelles le CYP3A4 sert de médiateur.</p> <p>L'effet de l'administration de plus d'un inhibiteur faible du CYP3A4 n'a pas été testé, mais il est attendu que l'effet sur l'exposition au lomitapide soit plus fort que pour l'administration concomitante d'un seul inhibiteur avec le lomitapide.</p> <p>L'administration de Lojuxta avec plus d'un inhibiteur faible du CYP3A4 impose une prudence supplémentaire.</p>

Médicaments	Effets sur les taux de lomitapide	Recommandation concernant l'administration concomitante avec Lojuxta
Inducteurs du CYP3A4	Les médicaments inducteurs du CYP3A4 peuvent augmenter la vitesse et l'intensité du métabolisme du lomitapide. Par conséquent, l'effet du lomitapide serait réduit. Tout effet sur l'efficacité risque d'être variable.	Lors de la co-administration d'inducteurs du CYP3A4 (p. ex. aminoglutéthimide, nafcilline, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, phénobarbital, rifampicine, carbamazépine, pioglitazone, millepertuis, glucocorticoïdes, modafinil et phénytoïne) et de Lojuxta, la possibilité d'une interaction médicamenteuse modifiant l'efficacité doit être prise en compte. Il est recommandé d'augmenter la fréquence des mesures du C-LDL pendant une telle utilisation concomitante et d'envisager d'augmenter la dose de Lojuxta pour assurer le maintien du niveau d'efficacité souhaité, s'il est prévu une utilisation chronique de l'inducteur du CYP3A4.
Chélateurs des acides biliaires	Le lomitapide n'a pas fait l'objet d'une étude d'interaction avec les chélateurs des acides biliaires (résines telles que le colésévélam et la cholestyramine).	Les chélateurs des acides biliaires pouvant interférer avec l'absorption de médicaments oraux, ils doivent être pris au moins 4 heures avant ou au moins 4 h après Lojuxta.

Effets du lomitapide sur d'autres médicaments

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (« statines »)

Le lomitapide augmente les concentrations plasmatiques des statines. L'administration de 40 mg de simvastatine après administration de 60 mg de lomitapide jusqu'à l'état d'équilibre montre une augmentation de l'ASC et de la C_{max} de la simvastatine acide respectivement de 68 % et de 57 %. L'administration de 20 mg d'atorvastatine après administration de 60 mg de lomitapide jusqu'à l'état d'équilibre montre une augmentation de l'ASC et de la C_{max} de l'atorvastatine acide respectivement de 52 % et de 63 %.

L'administration de 20 mg de rosuvastatine après administration de 60 mg de lomitapide jusqu'à l'état d'équilibre montre une augmentation du T_{max} de 1 à 4 heures, de l'ASC de 32 % et la C_{max} est restée inchangée.

Le risque de myopathie avec la simvastatine est dose-dépendant. L'utilisation de Lojuxta est contre-indiquée chez les patients traités par de fortes doses de simvastatine (> 40 mg) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Anticoagulants coumariniques

Lors de l'administration de 60 mg de lomitapide jusqu'à l'état d'équilibre, puis de 10 mg de warfarine pendant 6 jours, l'INR a augmenté d'un facteur 1,26. Les ASC pour la warfarine R(+) et la warfarine S(-) ont augmenté respectivement de 25 % et de 30 %. Les C_{max} pour la warfarine R(+) et la warfarine S(-) ont augmenté respectivement de 14 % et de 15 %. Chez les patients prenant de façon concomitante des coumarines (tels que la warfarine) et Lojuxta, l'INR doit être déterminé avant de commencer le traitement par Lojuxta et surveillé régulièrement, la posologie des coumarines devant être ajustée en cas d'indication clinique (voir rubrique 4.4).

Fénofibrate, niacine et ézétimibe

Lors de l'administration de 145 mg de fénofibrate micronisé, de 1 000 mg de niacine à libération prolongée ou de 10 mg d'ézétimibe après administration de lomitapide jusqu'à l'état d'équilibre, aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition de ces médicaments n'a été observé. Il n'est pas nécessaire d'ajuster leurs doses lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante avec Lojuxta.

Contraceptifs oraux

Lors de l'administration d'un contraceptif oral à base d'oestrogènes après administration de 50 mg de lomitapide jusqu'à l'état d'équilibre, il n'a été observé aucun effet cliniquement important ni statistiquement significatif sur les propriétés pharmacocinétiques des composants du contraceptif oral (éthinylestradiol et 17-désacétyl-norgestimate, le métabolite du norgestimate). Le lomitapide n'influe en principe pas directement sur l'efficacité des contraceptifs oraux à base d'oestrogènes ; cependant, des diarrhées et/ou des vomissements peuvent réduire l'absorption des hormones. En cas de diarrhées prolongées ou sévères et/ou de vomissements qui durent plus de 2 jours, des mesures contraceptives supplémentaires doivent être prises pendant 7 jours après la disparition des symptômes.

Substrats de la P-gp

Le lomitapide inhibe la P-gp *in vitro* et peut augmenter l'absorption des substrats de la P-gp. L'administration concomitante de Lojuxta et de substrats de la P-gp (tels que les médicaments suivants : aliskiren, ambrisentan, colchicine, dabigatran étexilate, digoxine, évérolimus, fexofénadine, imatinib, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazole, ranolazine, saxagliptine, sirolimus, sitagliptine, talinolol, tolvaptan, topotécan) peut augmenter l'absorption des substrats de la P-gp. Il convient d'envisager une réduction de la dose du substrat de la P-gp lors d'une utilisation concomitante avec Lojuxta.

Évaluation in vitro d'interactions médicamenteuses

Le lomitapide inhibe le CYP3A4. Il n'induit pas les CYP 1A2, 3A4 ou 2B6 et n'inhibe pas les CYP 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ou 2E1. Il n'est pas un substrat de la P-gp, mais il inhibe la P-gp. Par contre, il n'inhibe pas la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP, *breast cancer resistance protein*).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Utilisation chez les femmes en âge de procréer

Avant d'instaurer le traitement chez les femmes en âge de procréer, l'absence de grossesse doit être confirmée, des conseils appropriés relatifs aux méthodes de contraception efficaces doivent être dispensés et une contraception efficace doit être prescrite. Les patientes prenant des contraceptifs oraux à base d'oestrogènes doivent être averties d'une diminution possible de leur efficacité en raison de diarrhées et/ou de vomissements. Des mesures contraceptives supplémentaires doivent être prises, jusqu'à la disparition des symptômes (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Lojuxta est contre-indiqué pendant la grossesse. Il n'existe pas de données fiables concernant son utilisation chez les femmes enceintes. Des études animales ont montré une toxicité sur le développement (tératogénicité, embryotoxicité, voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.

Allaitement

On ne sait pas si le lomitapide est excrété dans le lait maternel. En raison d'effets indésirables possibles au vu de résultats obtenus dans des études menées avec le lomitapide chez l'animal (voir rubrique 5.3), il convient de prendre la décision soit d'interrompre l'allaitement soit d'arrêter le médicament, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Fertilité

Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé chez des rats mâles et femelles ayant reçu des doses de lomitapide conduisant à des expositions systémiques (ASC) estimées 4 à 5 fois plus intenses que celle produite chez l'homme par la dose maximale recommandée (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Lojuxta a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus graves pendant le traitement étaient des taux anormaux des aminotransférases (voir rubrique 4.4).

Les réactions indésirables les plus fréquentes étaient des effets gastro-intestinaux, rapportés chez 27 (93 %) des 29 patients dans l'étude clinique de phase 3. Des diarrhées sont survenues chez 79 % des patients, des nausées chez 65 %, une dyspepsie chez 38 % et des vomissements chez 34 %. D'autres effets rapportés chez au moins 20 % des patients comprenaient des douleurs abdominales, une gêne abdominale, une distension abdominale, de la constipation et de la flatulence. Les effets indésirables gastro-intestinaux sont survenus plus fréquemment pendant la phase d'augmentation de doses par paliers de l'étude et diminuaient une fois que la dose maximale de lomitapide tolérée était déterminée chez les patients.

Des effets indésirables gastro-intestinaux d'intensité sévère ont été signalés par 6 (21 %) des 29 patients dans l'étude clinique de phase 3, les plus fréquents étant des diarrhées (4 patients, 14 %), des vomissements (3 patients, 10 %), ainsi que des douleurs, une distension et/ou une gêne abdominales (2 patients, 7 %). Des effets gastro-intestinaux faisaient partie des motifs de sortie prématurée de l'étude pour 4 patients (14 %).

Les effets indésirables d'intensité sévère les plus fréquemment rapportés étaient des diarrhées (4 sujets, 14 %), des vomissements (3 patients, 10 %), ainsi qu'une distension abdominale et une augmentation des taux d'ALAT (pour chaque effet, 2 sujets, 7 %).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par CSO (Classe de Systèmes d'Organes) et par fréquence, à commencer par les plus fréquents. La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Le Tableau 3 contient la liste de tous les effets indésirables rapportés pour l'ensemble des 35 patients traités dans l'étude de phase 2 UP1001 et dans l'étude de phase 3 UP1002/AEGR-733-005 ou son étude d'extension AEGR-733-012.

Tableau 3 : Fréquence des effets indésirables chez les patients présentant une HFHo

Classe de Systèmes d'Organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Gastro-entérite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Diminution de l'appétit
	Fréquence indéterminée	Déshydratation
Affections du système nerveux	Fréquent	Sensations vertigineuses Maux de tête Migraine
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhées Nausées Vomissements Gêne abdominale Dyspepsie Douleurs abdominales Douleurs abdominales supérieures Flatulence Distension abdominale Constipation
	Fréquent	Gastrite Ténesme rectal Aérophagie Besoin urgent d'aller à la selle Éructation Selles fréquentes Dilatation gastrique Trouble gastrique Reflux gastro-œsophagien Hémorragie hémorroïdaire Régurgitation
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Stéatose hépatique Hépatotoxicité Hépatomégalie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Ecchymoses Papule Éruption érythémateuse Xanthome
	Fréquence indéterminée	Alopécie
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Fréquence indéterminée	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue

Classe de Systèmes d'Organes	Fréquence	Effet indésirable
Investigations	Très fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase Augmentation de l'aspartate aminotransférase Perte de poids
	Fréquent	Augmentation du rapport international normalisé Augmentation des phosphatases alcalines sanguines Diminution du potassium sanguin Diminution du carotène Rapport international normalisé anormal Tests de la fonction hépatique anormaux Allongement du temps de prothrombine Augmentation des transaminases Diminution de la vitamine E Diminution de la vitamine K

Le tableau 4 énumère tous les effets indésirables pour les sujets ayant reçu du lomitapide en monothérapie (N = 291) dans les études de phase 2 menées chez des sujets présentant des taux élevés de C-LDL (N = 462).

Tableau 4 : Fréquence des effets indésirables chez les patients présentant des taux élevés de C-LDL

Classe de Systèmes d'Organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Peu fréquent	Gastro-entérite Infection gastro-intestinale Grippe Rhinopharyngite Sinusite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Anémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit
	Peu fréquent	Déshydratation Augmentation de l'appétit
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Paresthésie Somnolence
Affections oculaires	Peu fréquent	Gonflement des yeux
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Lésion pharyngée Syndrome de toux des voies aériennes supérieures

Classe de Systèmes d'Organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhées Nausées Flatulence
	Fréquent	Douleurs abdominales supérieures Distension abdominale Douleurs abdominales Vomissements Gêne abdominale Dyspepsie Éructation Douleurs abdominales inférieures Selles fréquentes
	Peu fréquent	Sécheresse buccale Selles dures Reflux gastro-oesophagien Sensibilité abdominale Gêne épigastrique Dilatation gastrique Hématémèse Hémorragie gastro-intestinale inférieure Œsophagite par reflux gastro-œsophagien
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatomégalie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Ampoule Peau sèche Hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent	Spasmes musculaires
	Peu fréquent	Arthralgie Myalgie Douleurs des extrémités Gonflement des articulations Secousses musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Hématurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue Asthénie
	Peu fréquent	Douleur dans la poitrine Frissons Sensation de satiété précoce Troubles de la démarche Malaise Pyrexie

Classe de Systèmes d'Organes	Fréquence	Effet indésirable
Investigations	Fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase Augmentation de l'aspartate aminotransférase Augmentation des enzymes hépatiques Tests de la fonction hépatique anormaux Diminution du nombre de neutrophiles Diminution du nombre de globules blancs
	Peu fréquent	Perte de poids Augmentation de la bilirubine sanguine Augmentation de la gamma-glutamyltransférase Augmentation du pourcentage de neutrophiles Protéinurie Allongement du temps de prothrombine Test de la fonction pulmonaire anormal Augmentation du nombre de globules blancs

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage. En cas de surdosage, traiter les symptômes du patient et mettre en place des mesures de soutien selon les besoins. Surveiller les analyses des taux hépatiques. Une hémodialyse n'est pas susceptible d'être bénéfique puisque le lomitapide se lie fortement aux protéines.

Chez les rongeurs, des doses orales uniques de lomitapide \geq à 600 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (1 mg/kg) étaient bien tolérées. La dose maximale administrée à l'homme dans les études cliniques était de 200 mg en dose unique ; il n'y a pas eu d'effets indésirables.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents modifiant les lipides, autres agents modifiant les lipides. Code ATC : C10AX12

Mécanisme d'action

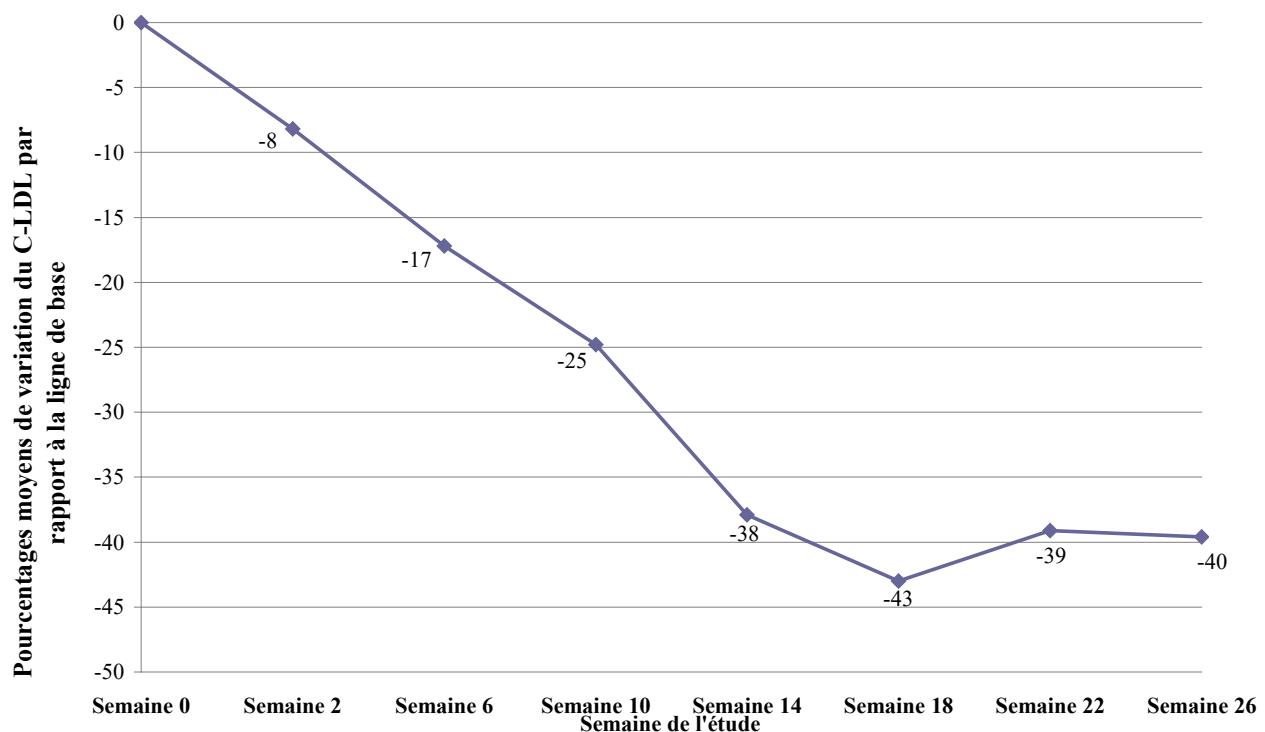
Le lomitapide est un inhibiteur sélectif de la protéine microsomale de transfert des triglycérides (PMT), une protéine intracellulaire de transfert de lipides présente dans le lumen du réticulum endoplasmique et qui assure la liaison et le transport de molécules individuelles de lipides entre les membranes. La PMT joue un rôle clé dans l'assemblage des lipoprotéines contenant de l'Apo B dans le foie et les intestins. L'inhibition de la PMT diminue la sécrétion de lipoprotéines et les concentrations circulantes de lipides transportés par des lipoprotéines, notamment du cholestérol et des triglycérides.

Efficacité et sécurité clinique

Une étude en ouvert à un seul bras (UP1002/AEGR-733-005) visait à évaluer l'efficacité et la sécurité du lomitapide, co-administré avec un régime alimentaire pauvre en graisses et d'autres traitements hypolipémiants, chez des patients adultes présentant une HFHo. Les patients devaient maintenir un régime pauvre en graisses (apport de moins de 20 % des calories par les graisses) et leurs traitements hypolipémiants à l'entrée dans l'étude, y compris une aphérèse le cas échéant, à partir de 6 semaines avant la détermination de la valeur de base et au moins jusqu'à la semaine 26. La dose de lomitapide a été augmentée progressivement, de 5 mg jusqu'à une dose maximale tolérée déterminée pour chaque patient individuellement et jusqu'à un maximum de 60 mg. Après la semaine 26, les patients ont été maintenus sous lomitapide, afin de déterminer les effets du traitement à long terme et étaient autorisés à changer de traitements hypolipémiants de fond. La durée totale de l'étude prévue a été de 78 semaines.

Vingt-neuf patients ont été inclus, parmi lesquels 23 ont terminé l'étude à 78 semaines. Seize hommes (55 %) et 13 femmes (45 %) ont été inclus, d'un âge moyen de 30,7 ans, pour un intervalle de 18 à 55 ans. La dose moyenne de lomitapide était de 45 mg à la semaine 26 et de 40 mg à la semaine 78. À la semaine 26, le pourcentage moyen de variation du C-LDL par rapport à la valeur de base était de -40 % ($p < 0,001$) dans la population en intention de traitement (population ITT). Le pourcentage moyen de variation par rapport à la valeur de base jusqu'à la semaine 26, calculé à l'aide des dernières observations rapportées (LOCF, *last observation carried forward*) pour chaque évaluation est représenté en figure 1.

Figure 1 : Pourcentages moyens de variation du C-LDL par rapport à la valeur de base dans l'étude principale d'efficacité UP1002/AEGR-733-005 jusqu'à la semaine 26 (critère principal d'évaluation), calculés à l'aide des LOCF pour chaque évaluation (N = 29)



Les variations des concentrations en lipides et en lipoprotéines observées aux semaines 26 et 78 du traitement par le lomitapide sont présentées dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Variations en valeurs absolues et en pourcentages par rapport à la valeur de base des concentrations en lipides et en lipoprotéines, observées aux semaines 26 et 78 (étude principale d'efficacité UP1002/AEGR-733-005)

Paramètre (unités)	Ligne de base	Semaine 26/LOCF (N = 29)			Semaine 78 (N = 23)		
		Moyenne (ET)	Moyenne (ET)	% de variation	Valeur de p ^b	Moyenne (ET)	% de variation
C-LDL, direct (mg/dl)	336 (114)	190 (104)	-40	<0,001	210 (132)	-38	<0,001
Cholestérol total (CT) (mg/dl)	430 (135)	258 (118)	-36	<0,001	281 (149)	-35	<0,001
Apolipoprotéine B (Apo B) (mg/dl)	259 (80)	148 (74)	-39	<0,001	151 (89)	-43	<0,001
Triglycérides (TG) (mg/dl) ^a	92	57	-45	0,009	59	-42	0,012
Cholestérol des lipoprotéines autres que de haute densité (C non-HDL) (mg/dl)	386 (132)	217 (113)	-40	<0,001	239 (146)	-39	<0,001
Cholestérol des lipoprotéines de très basse densité (C-VLDL) (mg/dl)	21 (10)	13 (9)	-29	0,012	16 (15)	-31	0,013
Lipoprotéine (a) (Lp(a)) (nmol/l) ^a	66	61	-13	0,094	72	-4	<0,842
Cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) (mg/dl)	44 (11)	41 (13)	-7	0,072	43 (12)	-4,6	0,246

^a Médiane présentée pour les TG et la Lp(a). La valeur de p est basée sur le pourcentage moyen des variations.

^b Valeur de p basée sur le pourcentage moyen des variations par rapport à la valeur de base pour le test t pour échantillons appariés.

À la semaine 26 ainsi qu'à la semaine 78, des diminutions significatives ont été observées pour le C-LDL, le CT, l'Apo B, les TG, le C non-HDL le C-VLDL ; les variations du C-HDL montrent une tendance à la baisse à la semaine 26 et un retour aux niveaux des base à la semaine 78.

L'effet de Lojuxta sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas été déterminé.

Au début de l'étude, 93 % des patients prenaient une statine, 76 % étaient sous ézétimibe, 10 % sous niacine, 3 % prenaient un chélateur des acides biliaires et 62 % recevaient un traitement par aphérèse. Chez 15 des 23 patients (65 %), le traitement hypolipémiant a été réduit à la semaine 78 incluant réductions/interruptions/ prévues et non prévues. L'aphérèse a été arrêtée chez 3 des 13 patients qui en bénéficiaient à la semaine 26 et sa fréquence a été réduite chez 3 patients, chez lesquels les taux de C-LDL sont restés bas jusqu'à la semaine 78. Le bénéfice clinique des réductions du traitement hypolipémiant de fond, y compris de l'aphérèse, n'est pas certain.

Parmi les 23 patients restés dans l'étude jusqu'à la semaine 78, 19 (83 %) présentaient des baisses du C-LDL \geq à 25 %, avec 8 patients (35 %) présentant des taux de C-LDL $<$ à 100 mg/dl et 1 patient ayant un C-LDL $<$ à 70 mg/dl à ce stade de l'étude.

Dans cette étude, 10 patients ont présenté des augmentations de l'ASAT et/ou de l'ALAT $>$ à 3 fois la LSN (voir Tableau 6).

Tableau 6 : Résultats les plus élevés observés pour les tests de la fonction hépatique après la première dose (étude principale d'efficacité UP1002/AEGR-733-005)

Paramètre/anomalie	N (%)
ALAT	
Nombre de patients évalués	29
$>$ à 3 et \leq à 5 x LSN	6 (20,7)
$>$ à 5 et \leq à 10 x LSN	3 (10,3)
$>$ à 10 et \leq à 20 x LSN	1 (3,4)
$>$ à 20 x LSN	0
ASAT	
Nombre de patients évalués	29
$>$ à 3 et \leq à 5 x LSN	5 (17,2)
$>$ à 5 et \leq à 10 x LSN	1 (3,4)
$>$ à 10 et \leq à 20 x LSN	0
$>$ à 20 x LSN	0

Les augmentations de l'ALAT et/ou de l'ASAT $>$ à 5 fois la LSN ont été prises en charge par une réduction de la dose ou une suspension temporaire de la prise de lomitapide et tous les patients ont pu poursuivre le traitement par le médicament à l'étude. Aucune augmentation cliniquement importante de la bilirubine totale ou des phosphatases alcalines n'a été observée. Les graisses hépatiques ont fait l'objet d'une mesure prospective par spectroscopie par RMN chez tous les patients éligibles au cours de l'étude clinique (Tableau 7). Les données des patients chez lesquelles les mesures ont été répétées après l'arrêt du lomitapide montrent que l'accumulation de graisses dans le foie est réversible, mais on ne sait pas s'il subsiste des séquelles histologiques.

Tableau 7 : Variations catégoriques maximales du pourcentage de graisses hépatique (étude principale d'efficacité UP1002/AEGR-733-005)

Augmentation absolue maximale des graisses hépatiques en %	Phase efficacité semaines 0 à 26 N (%)	Phase sécurité semaines 26 à 78 N (%)	Essai complet semaines 0 à 78 N (%)
Nombre de patients évaluables	22	22	23
≤ à 5 %	9 (41)	6 (27)	5 (22)
> à 5 % et ≤ à 10 %	6 (27)	8 (36)	8 (35)
> à 10 % et ≤ à 15 %	4 (18)	3 (14)	4 (17)
> à 15 % et ≤ à 20 %	1 (5)	4 (18)	3 (13)
> à 20 % et ≤ à 25 %	1 (5)	0	1 (4)
> à 25 %	1 (5)	1 (5)	2 (9)

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Lojuxta dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication d'HFHo (voir rubrique 4.2 pour des informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité orale absolue du lomitapide est de 7 %. L'absorption n'est pas limitée par le passage du principe actif à travers la barrière intestinale, mais elle est principalement influencée par un intense effet de premier passage. Les pics des concentrations plasmatiques de lomitapide étaient atteints 4 à 8 heures après la prise orale. Les propriétés pharmacocinétiques du lomitapide sont presque proportionnelles à la dose pour des doses orales uniques dans l'intervalle thérapeutique. Des doses supérieures à 60 mg suggèrent une tendance à la non linéarité et ne sont pas recommandées.

Après la prise de doses répétées, la C_{max} et l'ASC ont augmenté dans une proportion proche de la dose de lomitapide. La C_{max} et l'ASC augmentent à la suite d'un repas riche en graisses (respectivement de 77 % et 58 %) ou d'un repas pauvre en graisses (respectivement de 70 % et 28 %). L'accumulation de lomitapide dans le plasma était conforme à celle prévue après administration par voie orale d'une dose unique, supérieure à 25 mg pendant 4 semaines. La variabilité interindividuelle de l'ASC du lomitapide était de 50 % environ.

À l'état d'équilibre, l'accumulation du lomitapide était de 2,7 pour 25 mg et de 3,9 pour 50 mg.

Distribution

Après une administration intraveineuse, le volume de distribution du lomitapide était élevé (moyenne = 1 200 litres), malgré un fort degré (> 99,8 %) de liaison aux protéines plasmatiques. Dans les études chez l'animal, le lomitapide était fortement concentré (200 fois) dans le foie.

Biotransformation

Le lomitapide est considérablement métabolisé, principalement par le CYP3A4. Les isoformes de CYP 2E1, 1A2, 2B6, 2C8 et 2C19 interviennent dans une moindre mesure et les isoformes 2D6 et 2C9 ne participent pas au métabolisme du lomitapide.

Élimination

Après l'administration d'une solution orale radiomarquée à des sujets sains, 93 % de la dose administrée étaient retrouvés dans les urines et les fèces. Environ 33 % de la radioactivité était excrétée dans les urines sous forme de métabolites. Le reste était excrété dans les fèces, principalement sous forme de métabolites oxydés. La demi-vie d'élimination du lomitapide était de 29 heures environ.

Populations spéciales

Les données de l'étude clinique pivot ont été analysées en tenant compte de l'impact de covariables potentielles sur l'exposition au lomitapide. Parmi les paramètres étudiés (origine ethnique, indice de masse corporelle (IMC), sexe, poids, âge), seul l'IMC a pu être classé comme covariable potentielle.

Âge et sexe

Il n'y avait pas d'effet cliniquement significatif de l'âge (18 à 64 ans) ni du sexe sur les propriétés pharmacocinétiques du lomitapide. Le lomitapide n'a pas été étudié chez des patients âgés de 65 ans ou plus.

Origine ethnique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour les patients caucasiens ou latino-américains. Il n'y a pas suffisamment d'informations pour déterminer si la dose de Lojuxta nécessite d'être ajustée chez les personnes d'une autre origine. Cependant, comme le médicament est administré avec des doses croissantes en fonction de la sécurité individuelle des patients et de leur tolérance, aucune adaptation de la posologie est recommandée en fonction de l'origine ethnique.

Insuffisance rénale

Dans la population des patients insuffisants rénaux, le lomitapide n'a été étudié que chez des patients en insuffisance rénale au stade terminal (IRST). Une étude de pharmacocinétique chez des patients en insuffisance terminale sous hémodialyse a démontré une augmentation de 36 % de la concentration plasmatique moyenne de lomitapide, par rapport à celle de témoins sains appariés. La demi-vie terminale du lomitapide n'a pas été modifiée.

Insuffisance hépatique

Une étude en ouvert à dose unique a été menée afin d'évaluer les propriétés pharmacocinétiques de 60 mg de lomitapide chez des volontaires sains ayant une fonction hépatique normale, par rapport aux patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) et modérée (Child-Pugh B). Chez les patients insuffisants hépatiques modérés, l'ASC et la C_{max} du lomitapide étaient plus élevées, respectivement de 164 % et 361 %, que celles des volontaires sains. Chez les patients insuffisants hépatiques légers, l'ASC et la C_{max} du lomitapide étaient plus élevées, respectivement de 47 % et 4 %, que celles des volontaires sains. Lojuxta n'a pas été étudié chez des patients insuffisants hépatiques sévères (Child-Pugh score 10 à 15).

Population pédiatrique

Le lomitapide n'a pas été étudié chez des enfants âgés de moins de 18 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans des études de toxicologie à doses orales répétées, menées chez des rongeurs et des chiens, les principaux résultats associés au médicament étaient une accumulation de lipides dans l'intestin grêle et/ou le foie, associée à des diminutions des taux sériques de cholestérol et/ou de triglycérides. Ces

modifications sont secondaires au mécanisme d'action du lomitapide. D'autres modifications hépatiques observées dans des études de toxicité à doses répétées, menées chez des rats et des chiens comprenaient une augmentation des aminotransférases sériques, une inflammation subaiguë (seulement chez les rats) et une nécrose monocellulaire. Dans une étude d'un an à doses répétées chez des chiens, il n'y a pas eu de modifications microscopiques au niveau du foie, malgré une augmentation minime de l'ASAT sérique chez les femelles.

Une histiocytose pulmonaire a été observée chez les rongeurs. Les chiens présentaient une diminution des globules rouges, ainsi qu'une poikilocytose et/ou une anisocytose. Une toxicité testiculaire a été observée chez les chiens lors d'une exposition 205 fois plus forte que l'exposition humaine (ASC) avec 60 mg, dans une étude de 6 mois. Aucun effet indésirable sur les testicules n'a été observé dans une étude d'un an chez le chien pour une exposition de 64 fois celle atteinte chez l'homme avec 60 mg.

Dans une étude de carcinogénicité alimentaire menée chez des souris, le lomitapide a été administré jusqu'à 104 semaines, à des doses se situant entre 0,3 et 45 mg/kg/jour. Il a été observé des augmentations statistiquement significatives des incidences d'adénome et de carcinome hépatique à des doses \geq 1,5 mg/kg/jour chez les mâles (\geq à 2 fois l'exposition humaine avec 60 mg par jour sur la base de l'ASC) et \geq à 7,5 mg/kg/jour chez les femelles (\geq à 9 fois l'exposition humaine avec 60 mg par jour sur la base de l'ASC). Les incidences de carcinome de l'intestin grêle et/ou d'adénome et de carcinome associés (tumeurs rares chez les souris) étaient augmentées de façon significative pour des doses \geq à 15 mg/kg/jour chez les mâles (\geq à 26 fois l'exposition humaine pour 60 mg par jour sur la base de l'ASC) et de 15 mg/kg/jour chez les femelles (22 fois l'exposition humaine avec 60 mg par jour sur la base de l'ASC)).

Dans une étude de carcinogénicité orale menée chez des rats, le lomitapide a été administré jusqu'à 99 semaines à des doses allant jusqu'à 7,5 mg/kg/jour chez les mâles et 2,0 mg/kg/jour chez les femelles. Il a été observé une fibrose focale du foie chez les mâles et les femelles et une dégénérescence cystique hépatique uniquement chez les mâles. Chez les mâles ayant reçu de fortes doses, une augmentation de l'incidence de l'adénome pancréatique à cellules acineuses a été observée pour une exposition de 6 fois celle atteinte chez l'être humain avec 60 mg sur la base de l'ASC.

Le lomitapide n'était pas mutagène ni génotoxique dans toute une série d'études *in vitro* et *in vivo*.

Le lomitapide n'avait pas d'effet sur la reproduction chez les rats femelles à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg, ni chez les rats mâles à des doses allant jusqu'à 5 mg/kg. Il a été estimé que les expositions systémiques au lomitapide à ces doses étaient 4 fois (chez les femelles) et 5 fois (chez les mâles) plus élevées que l'exposition humaine avec 60 mg sur la base de l'ASC.

Le lomitapide était tératogène chez les rats femelles en l'absence de toxicité maternelle pour une exposition (ASC) estimée deux fois plus élevée que celle atteinte chez l'être humain avec 60 mg. Il n'y avait pas de signe de toxicité embryofœtale chez les lapines pour une dose égale à 3 fois la dose humaine maximale recommandée (DHMR) de 60 mg sur la base de la surface corporelle. Une toxicité embryofœtale a été observée chez les lapines en l'absence de toxicité maternelle pour une dose \geq à 6,5 fois la DHMR. Chez les furets, le lomitapide présentait à la fois une toxicité maternelle et une tératogénicité pour une dose $<$ à 1 fois la DHMR.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Amidon (de maïs) préégélatinisé
Carboxyméthylamidon sodique (Type A)
Cellulose microcristalline

Lactose monohydraté
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule :

Lojuxta 5 mg, 10 mg gélules

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)

Lojuxta 20 mg gélules

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)

Lojuxta 30 mg gélules

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)

Lojuxta 40 mg, 60 mg gélules

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)

Encre d'impression :

Gomme laque
Oxyde de fer noir (E172)
Propylène glycol

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (HDPE) scellé par induction par un opercule en polyester/aluminium/carton et muni d'un bouchon à vis en polypropylène.

Taille de l'emballage :
28 gélules

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 31 juillet 2013

Date du dernier renouvellement : 26 Mai 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte(voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit fournir un kit de formation avant le lancement, à l'intention de tous les médecins susceptibles de prescrire/utiliser le lomitapide.

Le kit de formation pour les médecins doit contenir :

- le résumé des caractéristiques du produit
- le guide du prescripteur
- des brochures destinées aux patients
- des cartes d'alerte des patients

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir du contenu et du format des matériels éducatifs, ainsi que d'un plan de communication, avec l'autorité nationale compétente dans chacun des États membres avant la distribution sur leur territoire.

Le guide du prescripteur doit contenir les éléments clés suivants :

Sélection appropriée des patients

- Le traitement par Lojuxta doit être instauré et surveillé par un médecin qualifié dans la prise en charge des patients atteints de dyslipidémie ;
- l'indication que Lojuxta s'est avéré tératogène dans des études non cliniques et que les femmes en âge de procréer ne doivent pas être enceintes et doivent utiliser une méthode de contraception efficace avant l'instauration du traitement.

Effets gastro-intestinaux (GI)

- Informations relatives aux effets indésirables, notamment les suivants : diarrhées, nausées, flatulence, douleurs ou gêne abdominale, distension abdominale, vomissements, dyspepsie, éructation et diminution de l'appétit ;
- contre-indication pour l'utilisation chez les patients souffrant d'une maladie intestinale importante ou chronique connue, par exemple d'une maladie intestinale inflammatoire ou de malabsorption ;
- conseils pour une augmentation progressive de la dose de Lojuxta pour améliorer la tolérance du médicament ;
- conseils à l'intention des patients, relatifs à :
 - la nécessité de suivre un régime alimentaire pauvre en graisses (c'est-à-dire que les patients doivent suivre un régime apportant moins de 20 % des calories sous forme de graisses) ;
 - le moment auquel le médicament doit être pris (Lojuxta doit être pris à jeun, au moins 2 heures après le repas du soir) ;
 - la nécessité de prendre quotidiennement des compléments alimentaires (à savoir 400 UI de vitamine E, approximativement 200 mg d'acide linoléique, 110 mg d'acide eicosapentaénoïque (AEP), 210 mg d'acide alpha linolénique (AAL) et 80 mg d'acide docosahexaénoïque (ADH)).

Événements hépatiques associés à des taux élevés des aminotransférases et maladie hépatique évolutive

- Informations sur la contre-indication chez les patients présentant une insuffisance/maladie hépatique modérée ou sévère préexistante, y compris les patients dont les tests de la fonction hépatique sont anormaux de façon prolongée et inexpliquée ;
- Informations sur les résultats cliniques (c'est-à-dire les augmentations des enzymes hépatiques et la stéatose hépatique) chez les sujets traités par Lojuxta au cours de la phase de développement ;
- Conseil de faire preuve de prudence si Lojuxta est utilisé avec d'autres médicaments hépatotoxiques et d'envisager une surveillance plus fréquente des tests de la fonction hépatique ;
- Conseil aux patients concernant le risque que présente la consommation concomitante d'alcool ;
- Conseils relatifs à la surveillance de la fonction hépatique (dosages des enzymes hépatiques et de la bilirubine totale) avant et pendant le traitement par Lojuxta et au dépistage de routine pour détecter la présence d'une stéato-hépatite et d'une fibrose hépatique, y compris des détails spécifiques des tests de dépistage en début de traitement et annuellement comme suit :
 - imagerie visant à déterminer l'élasticité des tissus, par exemple FibroScan, imagerie par impulsion de force de radiation acoustique (ARFI, *acoustic radiation force impulse*), ou élastographie par résonance magnétique (RM) ;
 - dosage de biomarqueurs et méthodes d'établissement de scores, comprenant au moins un marqueur de chacune des catégories suivantes :
 - gamma-GT, albumine sérique (atteinte hépatique) ;
 - protéine C réactive de haute sensibilité (PCR-hs), vitesse de sédimentation des erythrocytes (VSE), cytokératine 18 (fragment CK-18), NASH Test (inflammation du foie) ;
 - score ELF (*Enhanced Liver Fibrosis*), FibroMètre, rapport ASAT/ALAT, score Fib-4, Fibrotest (fibrose du foie).

Utilisation chez les femmes en âge de procréer

- Indication que le lomitapide s'est avéré tératogène dans des études non cliniques et qu'il est contre-indiqué chez les femmes qui sont enceintes ou qui peuvent le devenir. En cas de grossesse, les patientes doivent être conseillées et adressées à un spécialiste en tératologie ;
- avant d'instaurer le traitement chez les femmes en âge de procréer :
 - l'absence de grossesse doit être confirmée ;
 - des conseils appropriés relatifs aux méthodes de contraception efficaces doivent être dispensés et une contraception efficace doit être prescrite ;
- mise en garde concernant une possible perte d'efficacité des contraceptifs oraux en raison de diarrhées ou de vomissements et nécessité d'une contraception supplémentaire jusqu'à 7 jours après la disparition des symptômes ;
- les femmes doivent informer immédiatement leur médecin si elles pensent qu'elles pourraient être enceintes.

Interactions médicamenteuses

- Informations relatives aux interactions avec les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4, les anticoagulants coumariniques, les statines, les substrats de la P-gp, les contraceptifs oraux, les chélateurs des acides biliaires et le jus de pamplemousse ;
- importance d'une supplémentation en acides gras et vitamines liposolubles ;
- la prise effective de la supplémentation doit être vérifiée lors de rendez-vous fixés à intervalles réguliers et il convient d'insister sur son importance.

Matériels éducatifs pour les patients

- Information que les matériaux éducatifs pour les patients inclus dans les kits destinés au prescripteur peuvent être utilisés pour conseiller les patients ;
- une copie de la brochure et de la carte d'alerte du patient doit être remise à tous les patients au moment de l'instauration du traitement par Lojuxta ;
- les patients doivent être informés de la nécessité de porter sur eux la carte d'alerte médicale et de la montrer à tous les médecins qui les soignent.

Registre mondial pour une étude d'évaluation observationnelle du lomitapide (LOWER - *Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry*)

- Information concernant l'existence et l'importance du registre visant à recueillir systématiquement des informations sur les résultats de sécurité et d'efficacité auprès des patients traités par le lomitapide ;
- les prescripteurs sont encouragés à inscrire tous les patients traités par Lojuxta dans un registre mondial.

Brochure pour les patients

La brochure pour les patients doit contenir les éléments clés suivants :

- consigne de ne pas prendre Lojuxta si le patient a des problèmes de foie ou si ses tests de la fonction hépatique sont anormaux de façon inexpliquée ;
- information que le lomitapide peut provoquer des problèmes de foie ;
- nécessité pour les patients d'informer leur médecin s'ils ont eu des problèmes de foie dans le passé ;
- nécessité pour les patients d'informer leur médecin concernant tous les autres médicaments qu'ils prennent, car des précautions spéciales sont à prendre si d'autres médicaments pouvant provoquer des problèmes de foie sont pris en même temps ;
- liste des symptômes de maladie du foie pour lesquels le patient doit consulter un médecin ;
- explication des types de tests nécessaires (imagerie et analyses sanguines) pour vérifier la fonction hépatique et de l'importance de les réaliser régulièrement ;
- information que le lomitapide s'est avéré tératogène dans des études non cliniques et qu'il ne doit pas être pris pendant la grossesse ni par des patientes qui essaient d'être enceintes ;

- les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contrôle des naissances appropriée et informer immédiatement leur médecin si elles pensent qu'elles pourraient être enceintes ;
- Lojuxta peut provoquer des diarrhées et des vomissements et le cas échéant les patientes utilisant une contraception orale doivent utiliser des méthodes de contraception supplémentaires pendant 7 jours après la disparition des symptômes ;
- informations relatives aux interactions avec les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4, les anticoagulants coumariniques, les statines, les substrats de la P-gp, les contraceptifs oraux, les chélateurs des acides biliaires ;
- la nécessité d'éviter de consommer de l'alcool ;
- la nécessité de ne pas consommer du jus de pamplemousse ;
- importance d'une supplémentation en acides gras et vitamines liposolubles (vitamine E) ;
- information concernant l'importance de suivre un régime alimentaire pauvre en graisses (régime apportant moins de 20 % des calories sous forme de graisses) ;
- information concernant la prise de Lojuxta au moment du coucher avec de l'eau, au moins 2 heures après le repas du soir et sans aliments ;
- information concernant l'existence et l'importance du registre mondial pour une étude d'évaluation observationnelle du lomitapide visant à recueillir systématiquement des informations sur les résultats de sécurité et d'efficacité auprès des patients traités par le lomitapide.

Carte d'alerte du patient

L'objectif de la carte d'alerte du patient est d'informer les professionnels de la santé des interactions médicamenteuses possibles avant toute prescription de médicaments supplémentaires. Il sera indiqué aux patients de porter cette carte sur eux et de la montrer à tous les médecins qui les soignent.

Cette carte fournira des informations sur les interactions avec :

- les inhibiteurs du CYP3A4
- les inducteurs du CYP3A4
- les anticoagulants coumariniques
- les statines
- les substrats de la P-gp
- les contraceptifs oraux à base d'œstrogènes

• Obligation de mise en place de mesures post-autorisation

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
PAES non interventionnelle : pour évaluer l'effet du traitement par lomitapide sur les événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE), le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener et soumettre les résultats d'une étude observationnelle multicentrique rétrospective et prospective à long terme menée en ouvert auprès de patients européens présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote.	30 juin 2027

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ «SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES»

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
<p>Registre LOWER – étude prospective d'observation au long cours visant la collecte systématique d'informations sur les résultats de sécurité et d'efficacité chez les patients traités avec du lomitapide et pour évaluer la survenue et les résultats de grossesse chez les femmes aptes à procréer traitées avec du lomitapide et qui décident de poursuivre la grossesse après avoir été conseillées par un tératologue.</p> <p>Le demandeur mettra en place une étude observationnelle prospective de longue durée pour recueillir systématiquement des informations concernant la sécurité et l'efficacité des résultats obtenus chez les patients traités par le lomitapide.</p> <p>L'étude a pour objectifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> • d'évaluer la survenue des événements suivants chez les patients traités par le lomitapide : <ul style="list-style-type: none"> ○ événements hépatiques ○ événements gastro-intestinaux ○ tumeurs de l'intestin grêle, du foie, du côlon et du pancréas ○ événements associés à une coagulopathie ○ événements indésirables cardiovasculaires majeurs (EICM) ○ décès, y compris la cause du décès • d'évaluer la survenue et les résultats de la grossesse chez les femmes en âge de procréer, traitées par le lomitapide, qui décident de poursuivre la grossesse après les conseils d'un tératologue. L'issue d'intérêt est la présence d'anomalies congénitales majeures. • d'évaluer l'efficacité à long terme du lomitapide en matière de maintien du contrôle des taux de lipides sériques en clinique pratique • d'évaluer si les prescripteurs du lomitapide respectent les recommandations de dépistage et de surveillance précisées dans les informations sur le produit et les matériels éducatifs. 	<p>Un rapport annuel sera soumis au moment de la réévaluation annuelle.</p>

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CARTON ET FLACON (5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg et 60 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lojuxta 5 mg gélules

Lojuxta 10 mg gélules

Lojuxta 20 mg gélules

Lojuxta 30 mg gélules

Lojuxta 40 mg gélules

Lojuxta 60 mg gélules

lomitapide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient du mésylate de lomitapide équivalent à 5 mg de lomitapide.

Chaque gélule contient du mésylate de lomitapide équivalent à 10 mg de lomitapide.

Chaque gélule contient du mésylate de lomitapide équivalent à 20 mg de lomitapide.

Chaque gélule contient du mésylate de lomitapide équivalent à 30 mg de lomitapide.

Chaque gélule contient du mésylate de lomitapide équivalent à 40 mg de lomitapide.

Chaque gélule contient du mésylate de lomitapide équivalent à 60 mg de lomitapide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

Pour plus d'informations, voir la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélules

28 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTE

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

B. NOTICE

Notice : information du patient

Lojuxta 5 mg gélules Lojuxta 10 mg gélules Lojuxta 20 mg gélules lomitapide

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Lojuxta et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lojuxta
3. Comment prendre Lojuxta
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Lojuxta
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Lojuxta et dans quel cas est-il utilisé ?

Lojuxta contient du lomitapide comme principe actif. Celui-ci est un « agent modifiant les lipides », qui agit en bloquant l'action de la « protéine microsomale de transfert des triglycérides ». Cette protéine se trouve dans les cellules du foie et de l'intestin, où elle intervient dans l'assemblage de substances grasses en particules de plus grosse taille, qui sont ensuite libérées dans la circulation sanguine. En bloquant cette protéine, le médicament diminue le taux de graisses et de cholestérol (lipides) dans le sang.

Lojuxta est utilisé pour le traitement des patients adultes présentant des taux très élevés de cholestérol, en raison d'une maladie familiale (l'hypercholestérolémie familiale homozygote ou HFHo). Elle se transmet en général à la fois par le père et la mère, qui présentent également des taux élevés de cholestérol hérités de leurs parents. Le taux de «mauvais» cholestérol de ces patients est très élevé dès le plus jeune âge. Le « mauvais » cholestérol peut entraîner des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux ou d'autres événements à un âge précoce. Lojuxta est utilisé associé à un régime pauvre en graisses et d'autres traitements qui diminuent les lipides, pour faire baisser le taux de cholestérol.

Lojuxta peut diminuer les taux sanguins :

- du cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL) (« mauvais » cholestérol)
- du cholestérol total
- de l'Apolipoprotéine-B, une protéine qui transporte le « mauvais » cholestérol dans le sang
- des triglycérides (graisses qui circulent dans le sang)

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lojuxta

Ne prenez jamais Lojuxta

- si vous êtes allergique au lomitapide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous avez des problèmes de foie ou des tests de la fonction hépatique anormaux et inexpliqués
- si vous avez des problèmes intestinaux ou ne pouvez pas absorber la nourriture au niveau de votre intestin
- si vous prenez plus de 40 mg de simvastatine par jour (un autre médicament utilisé pour faire baisser le cholestérol, voir rubrique « Autres médicaments et Lojuxta »).
- si vous prenez l'un de médicaments ci-dessous qui modifient la manière dont le lomitapide est dégradé dans le corps :
 - itraconazole, kéroconazole, fluconazole, voriconazole, posaconazole (pour les infections fongiques, c'est-à-dire dues à des champignons)
 - téliithromycine, clarithromycine, érythromycine (pour des infections bactériennes)
 - indinavir, nelfinavir, saquinavir, ritonavir (pour l'infection par le VIH)
 - diltiazem, vérapamil (pour une tension artérielle élevée ou une angine de poitrine) et dronedarone (pour réguler le rythme du cœur)
- si vous êtes enceinte, essayez d'être enceinte ou pensez l'être (voir rubrique 2 « Grossesse et allaitement »).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Lojuxta si vous :

- avez eu des problèmes de foie, y compris lorsque que vous preniez d'autres médicaments. Ces gélules peuvent provoquer des effets indésirables qui peuvent également être des symptômes de problèmes de foie. Ces effets indésirables sont énumérés dans la rubrique 4 et vous devez **informer immédiatement votre médecin** si vous présentez l'un de ces signes et symptômes, car ils peuvent être dus à une atteinte du foie. Votre médecin vous prescrira une analyse de sang pour vérifier votre foie avant que vous commenciez à prendre ces gélules, lorsque votre dose est augmentée et régulièrement pendant votre traitement. Ces analyses de sang aident votre médecin à ajuster votre dose. Si les résultats de vos analyses montrent qu'il y a des problèmes avec votre foie, votre médecin pourra décider de réduire votre dose ou d'arrêter le traitement.

Vous pouvez dans certains cas être sujet à une perte de liquide/une déshydratation, par exemple en cas de vomissements, nausées et diarrhées. Il est important d'éviter la déshydratation en buvant suffisamment (voir rubrique 4)

Enfants et adolescents

Aucune étude n'a été menée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Par conséquent, l'utilisation de ce médicament chez les enfants et les adolescents n'est pas recommandée.

Autres médicaments et Lojuxta

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

D'autres médicaments peuvent modifier la manière dont Lojuxta agit. Ne prenez aucun des médicaments suivants avec Lojuxta :

- certains médicaments pour le traitement d'infections bactériennes, fongiques ou celles dues au VIH (voir rubrique 2 « Ne prenez jamais Lojuxta »)
- certains médicaments pour le traitement de l'hypertension artérielle, de l'angine de poitrine ou pour réguler le rythme du cœur (voir rubrique 2 « Ne prenez jamais Lojuxta »)

Vous devez également informer votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments ci-dessous, car ils peuvent nécessiter de modifier votre dose de Lojuxta :

- médicaments qui font baisser le cholestérol (p. ex. atorvastatine)
- contraceptifs oraux associés (p. ex. éthinylestradiol, norgestimate)
- glucocorticoïdes (p. ex. bécloémétasone, prednisolone), médicaments stéroïdes utilisés pour le traitement de l'inflammation dans des maladies comme l'asthme sévère, l'arthrite
- médicaments utilisés pour le traitement du cancer (p. ex. bicalutamide, lapatinib, méthotrexate, nilotinib, pazopanib, tamoxifène) ou des nausées/vomissements lors du traitement du cancer (p. ex. fosaprépitant)
- médicaments utilisés pour réduire l'activité du système immunitaire (p. ex. ciclosporine, tacrolimus)
- médicaments utilisés pour le traitement des infections bactériennes ou fongiques (p. ex. nafcilline, azithromycine, roxithromycine, clotrimazole)
- médicaments utilisés pour le traitement et la prévention des caillots sanguins (p. ex. cilostazol, ticagrélor)
- médicaments utilisés pour le traitement de l'angine de poitrine – une douleur dans la poitrine provoquée par le cœur (p. ex. ranolazine)
- médicaments utilisés pour faire baisser la tension artérielle (p. ex. amlodipine, lacidipine)
- médicaments utilisés pour réguler le rythme du cœur (p. ex. amiodarone)
- médicaments utilisés pour le traitement de l'épilepsie (p. ex. phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne)
- médicaments utilisés pour le traitement du diabète (p. ex. pioglitazone, linagliptine)
- médicaments utilisés pour le traitement de la tuberculose (p. ex. isoniazide, rifampicine)
- antibiotiques de la famille des tétracyclines utilisés pour le traitement d'infections telles que les infections des voies urinaires
- médicaments utilisés pour le traitement des troubles de l'anxiété et de la dépression (p. ex. alprazolam, fluoxétine, fluvoxamine)
- antiacides (p. ex. ranitidine, cimétidine)
- aminoglutéthimide – un médicament utilisé pour le traitement du syndrome de Cushing
- médicaments utilisés pour le traitement de l'acné sévère (p. ex. isotrétinoïne)
- paracétamol – pour traiter la douleur
- médicaments utilisés pour le traitement de la fibrose kystique (p. ex. ivacaftor)
- médicaments utilisés pour le traitement de l'incontinence urinaire (p. ex. propivérine)
- médicaments utilisés pour le traitement des taux élevés de sodium dans le sang (p. ex. tolvaptan)
- médicaments utilisés pour le traitement de la somnolence diurne excessive (p. ex. modafinil)
- certains médicaments à base de plantes :
 - millepertuis (pour la dépression)
 - ginkgo (pour améliorer la mémoire)
 - hydraste du Canada (pour l'inflammation et l'infection)

Lojuxta peut modifier la manière dont d'autres médicaments agissent. Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- contraceptifs oraux (voir rubrique 2 « Grossesse et allaitement »)
 - autres médicaments utilisés pour faire baisser le cholestérol, tels que :
 - des statines comme la simvastatine. Le risque d'atteinte du foie est augmenté lorsque ce médicament est utilisé en même temps que des statines. Des douleurs musculaires (myalgies) ou une faiblesse musculaire (myopathie) peuvent aussi survenir.
- Contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez une quelconque douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire.** Vous ne devez pas prendre plus de 40 mg de simvastatine lorsque vous utilisez Lojuxta (voir rubrique 2 « Ne prenez jamais Lojuxta »)
- anticoagulants coumariniques pour fluidifier le sang (p. ex. warfarine)
 - médicaments utilisés pour le traitement du cancer (p. ex. évérolimus, imatinib, lapatinib, nilotinib, topotécan)
 - médicaments utilisés pour réduire l'activité du système immunitaire (p. ex. sirolimus)

- médicaments utilisés pour le traitement de l'infection par le VIH (p. ex. maraviroc)
- médicaments pour le traitement et la prévention des caillots sanguins (p. ex. dabigatran étexilate)
- médicaments utilisés pour le traitement de l'angine de poitrine – une douleur dans la poitrine provoquée par le cœur (p. ex. ranolazine)
- médicaments utilisés pour faire baisser la tension artérielle (p. ex. talinolol, aliskiren, ambrisentan)
- médicaments utilisés pour réguler le rythme du cœur (p. ex. digoxine)
- médicaments utilisés pour le traitement du diabète (p. ex. saxagliptine, sitagliptine)
- médicaments utilisés pour le traitement de la goutte (p. ex. colchicine)
- médicaments utilisés pour le traitement des taux faibles de sodium dans le sang (p. ex. tolvaptan)
- médicaments antihistaminiques utilisés pour le traitement du rhume des foins (p. ex. fexofénadine)

Lojuxta avec des aliments, des boissons et de l'alcool

- Ne buvez aucun type de jus de pamplemousse.
- La consommation d'alcool pendant le traitement par Lojuxta n'est pas recommandée.
- Si vous consommez de l'huile de menthe poivrée ou des oranges amères, votre dose de Lojuxta pourra être ajustée.
- Pour diminuer le risque de problèmes d'estomac, vous devez suivre un régime pauvre en graisses pendant que vous prenez ce médicament. Consultez un(e) diététicien(ne) pour savoir ce que vous pouvez manger pendant que vous prenez Lojuxta.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte, planifiez une grossesse ou pensez que vous pouvez être enceinte, car il y a une possibilité qu'il soit nocif pour le bébé avant la naissance. Si vous débutez une grossesse pendant que vous prenez ce médicament,appelez immédiatement votre médecin et arrêtez de prendre les gélules.

Grossesse

- Avant de commencer le traitement, vous devez confirmer que vous n'êtes pas enceinte et que vous utilisez une méthode de contraception efficace, comme votre médecin vous l'a recommandé. Si vous utilisez des pilules contraceptives et souffrez d'un épisode de diarrhées, ou de vomissements qui durent plus de 2 jours, vous devez utiliser une autre méthode de contraception (p. ex. des préservatifs, un diaphragme) pendant 7 jours après la disparition des symptômes.
- Si après avoir commencé le traitement par Lojuxta, vous décidez que vous souhaiteriez devenir enceinte, veuillez en informer votre médecin, car votre traitement devra être modifié.

Allaitement

- On ne sait pas si Lojuxta passe dans le lait maternel. Veuillez informer votre médecin si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. Votre médecin peut vous conseiller d'arrêter de prendre Lojuxta ou d'arrêter d'allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre traitement peut modifier votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Si vous avez la tête qui tourne pendant votre traitement, ne conduisez pas ou n'utilisez pas des machines jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

Lojuxta contient du lactose et du sodium

Si votre médecin vous a dit que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Lojuxta ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Ces gélules doivent vous être prescrites par un médecin qualifié dans la prise en charge des patients atteints de dyslipidémie, qui va également vous surveiller régulièrement.

La dose initiale recommandée est d'une gélule de 5 mg par jour. Votre médecin peut augmenter votre dose lentement au fil du temps, jusqu'à une dose maximale de 60 mg par jour. Votre médecin vous indiquera :

- quelle dose vous devez prendre et pendant combien de temps ;
- à quel moment il faut augmenter ou diminuer votre dose.

Ne modifiez pas votre dose vous-même.

- Prenez ce médicament une fois par jour, au moment du coucher, avec un verre d'eau et au moins 2 heures après votre repas du soir (voir la rubrique 2 « Lojuxta avec des aliments, des boissons et de l'alcool »).
- Ne prenez pas ce médicament avec des aliments, car cela peut entraîner des problèmes d'estomac (voir rubrique 2 « Lojuxta avec des aliments, des boissons et de l'alcool »).
- Si vous prenez un autre médicament qui fait baisser le cholestérol en se liant aux acides biliaires, comme le colésévélam ou la cholestyramine, prenez le médicament qui se lie aux acides biliaires au moins **4 heures avant ou 4 heures après** Lojuxta.

En raison de la possibilité d'interactions avec d'autres médicaments, votre médecin peut changer le moment de la journée où vous prenez vos médicaments, ou réduire votre dose de Lojuxta. Informez votre médecin de tout changement dans les médicaments que vous prenez.

Vous devez aussi prendre quotidiennement des compléments de vitamine E et d'acides gras essentiels (oméga-3 et oméga-6) pendant que vous prenez ce médicament. Les doses habituelles que vous devrez prendre sont indiquées dans le tableau ci-dessous. Demandez à votre médecin ou diététicien(ne) comment obtenir ces compléments alimentaires. Voir rubrique 2 « Lojuxta avec des aliments, des boissons et de l'alcool ».

Quantité quotidienne	
Vitamine E	400 UI*
Oméga-3	Approximativement
AEP	110 mg*
ADH	80 mg
AAL	210 mg
Oméga-6	
Acide linoléique	200 mg

* UI –unités internationales, mg - milligrammes

Si vous avez pris plus de Lojuxta que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin ou pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Lojuxta

Prenez simplement votre dose normale à l'heure habituelle le jour suivant. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Lojuxta

Si vous arrêtez de prendre ce médicament, votre cholestérol peut remonter. Vous devez contacter votre médecin avant d'arrêter de prendre ce médicament.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves :

- Des tests de la fonction du foie anormaux ont été signalés fréquemment (peuvent toucher jusqu'à 1 sur 10 personnes). Les signes et symptômes des problèmes de foie sont les suivants :
 - nausées (envie de vomir)
 - vomissements
 - douleur à l'estomac
 - douleurs musculaires
 - fièvre
 - jaunissement de la peau ou du blanc des yeux
 - fatigue plus intense que d'habitude
 - sensation d'avoir la grippe

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes, car votre médecin peut décider d'arrêter le traitement.

Les effets indésirables suivants peuvent également survenir :

Très fréquents (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10) :

- diarrhées
- nausées (envie de vomir) et vomissements
- douleur à l'estomac, gêne ou ballonnements
- diminution de l'appétit
- indigestion
- flatulence (gaz)
- constipation
- perte de poids

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- inflammation de l'estomac et de l'intestin provoquant des diarrhées et des vomissements
- régurgitation (remontée d'aliments)
- renvois
- sensation de selles incomplètes, besoin urgent d'aller à la selle
- saignement du rectum ou présence de sang dans les selles
- étourdissements, maux de tête, migraine
- fatigue, manque d'énergie ou faiblesse générale
- augmentation de la taille du foie, atteinte du foie ou accumulation de graisses dans le foie
- décoloration violette de la peau, bosses solides sur la peau, éruption, bosses jaunes sur la peau
- modification des tests de coagulation sanguine
- modifications du nombre des globules sanguins
- diminution des taux de potassium, carotène, vitamine E, vitamine K dans le sang
- spasmes musculaires

Peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- grippe ou rhume, fièvre, inflammation des sinus, toux
- faible nombre de globules rouges (anémie)
- déshydratation, bouche sèche

- augmentation de l'appétit
- brûlure ou picotement de la peau
- gonflement des yeux
- ulcère ou point douloureux dans la gorge
- vomissement de sang
- peau sèche
- ampoule
- transpiration excessive
- articulations douloureuses ou enflées, douleurs aux mains ou aux pieds
- douleurs musculaires
- sang ou protéines dans les urines
- douleur dans la poitrine
- modifications de votre façon de marcher (démarche)
- tests de la fonction pulmonaire anormaux

De fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- chute de cheveux (alopecie)
- douleurs musculaires (myalgie)
- perte de liquide pouvant entraîner des maux de tête, une sécheresse buccale, des vertiges, une fatigue ou une perte de connaissance (déshydratation)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Lojuxta

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette ou sur le carton après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Lojuxta

- La substance active est le lomitapide.
- Lojuxta 5 mg : chaque gélule contient du mésylate de lomitapide équivalent à 5 mg de lomitapide.
- Lojuxta 10 mg : chaque gélule contient du mésylate de lomitapide équivalent à 10 mg de lomitapide.
- Lojuxta 20 mg : chaque gélule contient du mésylate de lomitapide équivalent à 20 mg de lomitapide.

- Les autres composants sont les suivants : amidon prégélatinisé, carboxyméthylamidon sodique (Type A), cellulose microcristalline, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium (voir rubrique 2 « Lojuxta contient du lactose et du sodium »).

Enveloppe de la gélule :

- L'enveloppe des gélules de 5 mg et de 10 mg contient de la gélatine, du dioxyde de titane (E171) et de l'oxyde de fer rouge (E172).
- L'enveloppe des gélules de 20 mg contient de la gélatine et du dioxyde de titane (E171).
- Toutes les gélules portent des impressions en encre comestible.

Qu'est-ce que Lojuxta et contenu de l'emballage extérieur

- Lojuxta 5 mg est une gélule avec un corps et une coiffe orange portant l'inscription « 5 mg » imprimée sur le corps et « A733 » imprimée sur la coiffe à l'encre noire.
- Lojuxta 10 mg est une gélule avec une coiffe orange et un corps blanc portant l'inscription « 10 mg » imprimée sur le corps et « A733 » imprimée sur la coiffe à l'encre noire.
- Lojuxta 20 mg est une gélule avec un corps et une coiffe blancs portant l'inscription « 20 mg » imprimée sur le corps et « A733 » imprimée sur la coiffe à l'encre noire

Taille des emballages :

28 gélules

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italie

Fabricant

Amryt Pharmaceuticals DAC

45 Mesnil Road

Dublin 4

Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Tel.: +359 888 918 090

pv.global@exceedorphan.com

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Česká republika

ExCEEd Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Czech republic

Tel: +420 724 321 774

pv.global@exceedorphan.com

Magyarország

ExCEEd Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Czech republic

Tel.: +36 20 399 4269

pv.global@exceedorphan.com

Danmark

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

ExCEEd 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

ExCEEd 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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

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

Polksa

ExCEEd 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

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

Slovenija

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

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

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

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

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

Sverige
Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

Notice : information du patient

Lojuxta 30 mg gélules
Lojuxta 40 mg gélules
Lojuxta 60 mg gélules
lomitapide

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Lojuxta et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lojuxta
3. Comment prendre Lojuxta
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
6. Comment conserver Lojuxta
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Lojuxta et dans quel cas est-il utilisé ?

Lojuxta contient du lomitapide comme principe actif. Celui-ci est un « agent modifiant les lipides », qui agit en bloquant l'action de la « protéine microsomale de transfert des triglycérides ». Cette protéine se trouve dans les cellules du foie et de l'intestin, où elle intervient dans l'assemblage de substances grasses en particules de plus grosse taille, qui sont ensuite libérées dans la circulation sanguine. En bloquant cette protéine, le médicament diminue le taux de graisses et de cholestérol (lipides) dans le sang.

Lojuxta est utilisé pour le traitement des patients adultes présentant des taux très élevés de cholestérol, en raison d'une maladie familiale (l'hypercholestérolémie familiale homozygote ou HFHo). Elle se transmet en général à la fois par le père et la mère, qui présentent également des taux élevés de cholestérol hérités de leurs parents. Le taux de «mauvais» cholestérol de ces patients est très élevé dès le plus jeune âge. Le «mauvais» cholestérol peut entraîner des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux ou d'autres événements à un âge précoce. Lojuxta est utilisé associé à un régime pauvre en graisses et d'autres traitements qui diminuent les lipides, pour faire baisser le taux de cholestérol.

Lojuxta peut diminuer les taux sanguins :

- du cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL) (« mauvais » cholestérol)
- du cholestérol total
- de l'Apolipoprotéine-B, une protéine qui transporte le « mauvais » cholestérol dans le sang
- des triglycérides (graisses qui circulent dans le sang)

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lojuxta

Ne prenez jamais Lojuxta

- si vous êtes allergique au lomitapide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous avez des problèmes de foie ou des tests de la fonction hépatique anormaux et inexpliqués
- si vous avez des problèmes intestinaux ou ne pouvez pas absorber la nourriture au niveau de votre intestin
- si vous prenez plus de 40 mg de simvastatine par jour (un autre médicament utilisé pour faire baisser le cholestérol, voir rubrique « Autres médicaments et Lojuxta »).
- si vous prenez l'un de médicaments ci-dessous qui modifient la manière dont le lomitapide est dégradé dans le corps :
 - itraconazole, kéroconazole, fluconazole, voriconazole, posaconazole (pour les infections fongiques, c'est-à-dire dues à des champignons)
 - téliithromycine, clarithromycine, érythromycine (pour des infections bactériennes)
 - indinavir, nelfinavir, saquinavir, ritonavir (pour l'infection par le VIH)
 - diltiazem, vérapamil (pour une tension artérielle élevée ou une angine de poitrine) et dronedarone (pour réguler le rythme du cœur)
- si vous êtes enceinte, essayez d'être enceinte ou pensez l'être (voir rubrique 2 « Grossesse et allaitement »).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Lojuxta si vous :

- avez eu des problèmes de foie, y compris lorsque vous preniez d'autres médicaments. Ces gélules peuvent provoquer des effets indésirables qui peuvent également être des symptômes de problèmes de foie. Ces effets indésirables sont énumérés dans la rubrique 4 et vous devez **informer immédiatement votre médecin** si vous présentez l'un de ces signes et symptômes, car ils peuvent être dus à une atteinte du foie. Votre médecin vous prescrira une analyse de sang pour vérifier votre foie avant que vous commenciez à prendre ces gélules, lorsque votre dose est augmentée et régulièrement pendant votre traitement. Ces analyses de sang aident votre médecin à ajuster votre dose. Si les résultats de vos analyses montrent qu'il y a des problèmes avec votre foie, votre médecin pourra décider de réduire votre dose ou d'arrêter le traitement.

Vous pouvez dans certains cas être sujet à une perte de liquide/une déshydratation, par exemple en cas de vomissements, nausées et diarrhées. Il est important d'éviter la déshydratation en buvant suffisamment (voir rubrique 4).

Enfants et adolescents

Aucune étude n'a été menée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Par conséquent, l'utilisation de ce médicament chez les enfants et les adolescents n'est pas recommandée.

Autres médicaments et Lojuxta

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

D'autres médicaments peuvent modifier la manière dont Lojuxta agit. Ne prenez aucun des médicaments suivants avec Lojuxta :

- certains médicaments pour le traitement d'infections bactériennes, fongiques ou celle due au VIH (voir rubrique 2 « Ne prenez jamais Lojuxta »)
- certains médicaments pour le traitement de l'hypertension artérielle, de l'angine de poitrine ou pour réguler le rythme du cœur (voir rubrique 2 « Ne prenez jamais Lojuxta »)

Vous devez également informer votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments ci-dessous, car ils peuvent nécessiter de modifier votre dose de Lojuxta :

- médicaments qui font baisser le cholestérol (p. ex. atorvastatine)
- contraceptifs oraux associés (p. ex. éthinylestradiol, norgestimate)
- glucocorticoïdes (p. ex. bécloémétasone, prednisolone), médicaments stéroïdes utilisés pour le traitement de l'inflammation dans des maladies comme l'asthme sévère, l'arthrite
- médicaments utilisés pour le traitement du cancer (p. ex. bicalutamide, lapatinib, méthotrexate, nilotinib, pazopanib, tamoxifène) ou des nausées/vomissements lors du traitement du cancer (p. ex. fosaprépitant)
- médicaments utilisés pour réduire l'activité du système immunitaire (p. ex. ciclosporine, tacrolimus)
- médicaments utilisés pour le traitement des infections bactériennes ou fongiques (p. ex. nafcilline, azithromycine, roxithromycine, clotrimazole)
- médicaments utilisés pour le traitement et la prévention des caillots sanguins (p. ex. cilostazol, ticagrélor)
- médicaments utilisés pour le traitement de l'angine de poitrine – une douleur dans la poitrine provoquée par le cœur (p. ex. ranolazine)
- médicaments utilisés pour faire baisser la tension artérielle (p. ex. amlodipine, lacidipine)
- médicaments utilisés pour réguler le rythme du cœur (p. ex. amiodarone)
- médicaments utilisés pour le traitement de l'épilepsie (p. ex. phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne)
- médicaments utilisés pour le traitement du diabète (p. ex. pioglitazone, linagliptine)
- médicaments utilisés pour le traitement de la tuberculose (p. ex. isoniazide, rifampicine)
- antibiotiques de la famille des tétracyclines utilisés pour le traitement d'infections telles que les infections des voies urinaires
- médicaments utilisés pour le traitement des troubles de l'anxiété et de la dépression (p. ex. alprazolam, fluoxétine, fluvoxamine)
- antiacides (p. ex. ranitidine, cimétidine)
- aminoglutéthimide – un médicament utilisé pour le traitement du syndrome de Cushing
- médicaments utilisés pour le traitement de l'acné sévère (p. ex. isotrétinoïne)
- paracétamol – pour traiter la douleur
- médicaments utilisés pour le traitement de la fibrose kystique (p. ex. ivacaftor)
- médicaments utilisés pour le traitement de l'incontinence urinaire (p. ex. propivérine)
- médicaments utilisés pour le traitement des taux élevés de sodium dans le sang (p. ex. tolvaptan)
- médicaments utilisés pour le traitement de la somnolence diurne excessive (p. ex. modafinil)
- certains médicaments à base de plantes:
 - millepertuis (pour la dépression)
 - ginkgo (pour améliorer la mémoire)
 - hydraste du Canada (pour l'inflammation et l'infection)

Lojuxta peut modifier la manière dont d'autres médicaments agissent. Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- contraceptifs oraux (voir rubrique 2 « Grossesse et allaitement »)
 - autres médicaments utilisés pour faire baisser le cholestérol, tels que :
 - des statines comme la simvastatine. Le risque d'atteinte du foie est augmenté lorsque ce médicament est utilisé en même temps que des statines. Des douleurs musculaires (myalgies) ou une faiblesse musculaire (myopathie) peuvent aussi survenir.
- Contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez une quelconque douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire.** Vous ne devez pas prendre plus de 40 mg de simvastatine lorsque vous utilisez Lojuxta (voir rubrique 2 « Ne prenez jamais Lojuxta »).
- anticoagulants coumariniques pour fluidifier le sang (p. ex. warfarine)
 - médicaments utilisés pour le traitement du cancer (p. ex. évérolimus, imatinib, lapatinib, nilotinib, topotécan)
 - médicaments utilisés pour réduire l'activité du système immunitaire (p. ex. sirolimus)

- médicaments utilisés pour le traitement de l'infection par le VIH (p. ex. maraviroc)
- médicaments pour le traitement et la prévention des caillots sanguins (p. ex. dabigatran étexilate)
- médicaments utilisés pour le traitement de l'angine de poitrine – une douleur dans la poitrine provoquée par le cœur (p. ex. ranolazine)
- médicaments utilisés pour faire baisser la tension artérielle (p. ex. talinolol, aliskiren, ambrisentan)
- médicaments utilisés pour réguler le rythme du cœur (p. ex. digoxine)
- médicaments utilisés pour le traitement du diabète (p. ex. saxagliptine, sitagliptine)
- médicaments utilisés pour le traitement de la goutte (p. ex. colchicine)
- médicaments utilisés pour le traitement des taux faibles de sodium dans le sang (p. ex. tolvaptan)
- médicaments antihistaminiques utilisés pour le traitement du rhume des foins (p. ex. fexofénadine)

Lojuxta avec des aliments, des boissons et de l'alcool

- Ne buvez aucun type de jus de pamplemousse.
- La consommation d'alcool est déconseillée pendant le traitement par Lojuxta.
- Si vous consommez de l'huile de menthe poivrée ou des oranges amères, votre dose de Lojuxta pourra être ajustée.
- Pour diminuer le risque de problèmes d'estomac, vous devez suivre un régime pauvre en graisses pendant que vous prenez ce médicament. Consultez un(e) diététicien(ne) pour savoir ce que vous pouvez manger pendant que vous prenez Lojuxta.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte, planifiez une grossesse ou pensez que vous pouvez être enceinte, car il y a une possibilité qu'il soit nocif pour le bébé avant la naissance. Si vous débutez une grossesse pendant que vous prenez ce médicament,appelez immédiatement votre médecin et arrêtez de prendre les gélules.

Grossesse

- Avant de commencer le traitement, vous devez confirmer que vous n'êtes pas enceinte et que vous utilisez une méthode de contraception efficace, comme votre médecin vous l'a recommandé. Si vous utilisez des pilules contraceptives et souffrez d'un épisode de diarrhées, ou de vomissements qui durent plus de 2 jours, vous devez utiliser une autre méthode de contraception (p. ex. des préservatifs, un diaphragme) pendant 7 jours après la disparition des symptômes.
- Si après avoir commencé le traitement par Lojuxta, vous décidez que vous souhaiteriez devenir enceinte, veuillez en informer votre médecin, car votre traitement devra être modifié.

Allaitement

- On ne sait pas si Lojuxta passe dans le lait maternel. Veuillez informer votre médecin si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. Votre médecin peut vous conseiller d'arrêter de prendre Lojuxta ou d'arrêter d'allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre traitement peut modifier votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Si vous avez la tête qui tourne pendant votre traitement, ne conduisez pas ou n'utilisez pas des machines jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

Lojuxta contient du lactose et du sodium

Si votre médecin vous a dit que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Lojuxta ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Ces gélules doivent vous être prescrites par un médecin qualifié dans la prise en charge des patients atteints de dyslipidémie, qui va également vous surveiller régulièrement.

La dose initiale recommandée est d'une gélule de 5 mg par jour. Votre médecin peut augmenter votre dose lentement au fil du temps, jusqu'à une dose maximale de 60 mg par jour. Votre médecin vous indiquera :

- quelle dose vous devez prendre et pendant combien de temps ;
- à quel moment il faut augmenter ou diminuer votre dose.

Ne modifiez pas votre dose vous-même.

- Prenez ce médicament une fois par jour, au moment du coucher, avec un verre d'eau et au moins 2 heures après votre repas du soir (voir la rubrique 2 « Lojuxta avec des aliments, des boissons et de l'alcool »).
- Ne prenez pas ce médicament avec des aliments, car cela peut entraîner des problèmes d'estomac (voir rubrique 2 « Lojuxta avec des aliments, des boissons et de l'alcool »).
- Si vous prenez un autre médicament qui fait baisser le cholestérol en se liant aux acides biliaires, comme le colésévélam ou la cholestyramine, prenez le médicament qui se lie aux acides biliaires au moins **4 heures avant ou 4 heures après** Lojuxta.

En raison de la possibilité d'interactions avec d'autres médicaments, votre médecin peut changer le moment de la journée où vous prenez vos médicaments, ou réduire votre dose de Lojuxta. Informez votre médecin de tout changement dans les médicaments que vous prenez.

Vous devez aussi prendre quotidiennement des compléments de vitamine E et d'acides gras essentiels (oméga-3 et oméga-6) pendant que vous prenez ce médicament. Les doses habituelles que vous devrez prendre sont indiquées dans le tableau ci-dessous. Demandez à votre médecin ou diététicien(ne) comment obtenir ces compléments alimentaires. Voir rubrique 2 « Lojuxta avec des aliments, des boissons et de l'alcool ».

Quantité quotidienne	
Vitamine E	400 UI*
Oméga-3	Approximativement
AEP	110 mg*
ADH	80 mg
AAL	210 mg
Oméga-6	
Acide linoléique	200 mg

* UI –unités internationales, mg - milligrammes

Si vous avez pris plus de Lojuxta que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin ou pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Lojuxta

Prenez simplement votre dose normale à l'heure habituelle le jour suivant. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Lojuxta

Si vous arrêtez de prendre ce médicament, votre cholestérol peut remonter. Vous devez contacter votre médecin avant d'arrêter de prendre ce médicament.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves :

- Des tests de la fonction du foie anormaux ont été signalés fréquemment (peuvent toucher jusqu'à 1 sur 10 personnes). Les signes et symptômes des problèmes de foie sont les suivants :
 - nausées (envie de vomir)
 - vomissements
 - douleur à l'estomac
 - douleurs musculaires
 - fièvre
 - jaunissement de la peau ou du blanc des yeux
 - fatigue plus intense que d'habitude
 - sensation d'avoir la grippe

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes, car votre médecin peut décider d'arrêter le traitement.

Les effets indésirables suivants peuvent également survenir :

Très fréquents (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10) :

- diarrhées
- nausées (envie de vomir) et vomissements
- douleur à l'estomac, gêne ou ballonnements
- diminution de l'appétit
- indigestion
- flatulence (gaz)
- constipation
- perte de poids

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- inflammation de l'estomac et de l'intestin provoquant des diarrhées et des vomissements
- régurgitation (remontée d'aliments)
- renvois
- sensation de selles incomplètes, besoin urgent d'aller à la selle
- saignement du rectum ou présence de sang dans les selles
- étourdissements, maux de tête, migraine
- fatigue, manque d'énergie ou faiblesse générale
- augmentation de la taille du foie, atteinte du foie ou accumulation de graisses dans le foie
- décoloration violette de la peau, bosses solides sur la peau, éruption, bosses jaunes sur la peau
- modification des tests de coagulation sanguine
- modifications du nombre des globules sanguins
- diminution des taux de potassium, carotène, vitamine E, vitamine K dans le sang
- spasmes musculaires

Peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- grippe ou rhume, fièvre, inflammation des sinus, toux
- faible nombre de globules rouges (anémie)
- déshydratation, bouche sèche

- augmentation de l'appétit
- brûlure ou picotement de la peau
- gonflement des yeux
- ulcère ou point douloureux dans la gorge
- vomissement de sang
- peau sèche
- ampoule
- transpiration excessive
- articulations douloureuses ou enflées, douleurs aux mains ou aux pieds
- douleurs musculaires
- sang ou protéines dans les urines
- douleur dans la poitrine
- modifications de votre façon de marcher (démarche)
- tests de la fonction pulmonaire anormaux

De fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- chute de cheveux (alopecie)
- douleurs musculaires (myalgie)
- perte de liquide pouvant entraîner des maux de tête, une sécheresse buccale, des vertiges, une fatigue ou une perte de connaissance (déshydratation)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Lojuxta

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette ou sur le carton après «EXP». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Lojuxta

- La substance active est le lomitapide.
- Lojuxta 30 mg : chaque gélule contient du mésylate de lomitapide équivalent à 30 mg de lomitapide.
- Lojuxta 40 mg : chaque gélule contient du mésylate de lomitapide équivalent à 40 mg de lomitapide.
- Lojuxta 60 mg : chaque gélule contient du mésylate de lomitapide équivalent à 60 mg de lomitapide.

- Les autres composants sont les suivants : amidon prégélatinisé, carboxyméthylamidon sodique (Type A), cellulose microcristalline, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium (voir rubrique 2 « Lojuxta contient du lactose et du sodium »).

Enveloppe de la gélule :

- L'enveloppe des gélules de 30 mg contient de la gélatine, du dioxyde de titane (E171), de l'oxyde de fer rouge (E172) et de l'oxyde de fer jaune (E172).
- L'enveloppe des gélules de 40 mg contient de la gélatine, du dioxyde de titane (E171) et de l'oxyde de fer jaune (E172).
- L'enveloppe des gélules de 60 mg contient de la gélatine, du dioxyde de titane (E171) et de l'oxyde de fer jaune (E172).
- Toutes les gélules portent des impressions en encre comestible.

Comment se présente Lojuxta et contenu de l'emballage extérieur

- Lojuxta 30 mg est une gélule avec une coiffe orange et un corps jaune portant l'inscription « 30 mg » imprimée sur le corps et « A733 » imprimée sur la coiffe à l'encre noire.
- Lojuxta 40 mg est une gélule avec une coiffe jaune et un corps blanc portant l'inscription « 40 mg » imprimée sur le corps et « A733 » imprimée sur la coiffe à l'encre noire.
- Lojuxta 60 mg est une gélule avec un corps et une coiffe jaunes portant l'inscription « 60 mg » imprimée sur le corps et « A733 » imprimée sur la coiffe à l'encre noire

Boîte de 28 gélules

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italie

Fabricant

Amryt Pharmaceuticals DAC

45 Mesnil Road

Dublin 4

Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Tel.: +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

Polksa
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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.