

# HoFH

**Updates and Information**  
on **HoFH**

**today**

La **Rivista Italiana** della **Ipercolesterolemia Familiare Omozigote**

1 • 2021







Volume 3 • N. 1 • 2021

**Editor in Chief**

MAURIZIO AVERNA  
*Palermo*

**Editors Emeriti**

STEFANO BERTOLINI  
*Genova*

SEBASTIANO CALANDRA  
*Modena*

**Co-Editors**

MARCELLO ARCA  
*Roma*

PAOLO CALABRÒ  
*Caserta*

ALBERICO L. CATAPANO  
*Milano*

ANGELO B. CEFALU  
*Palermo*

*Reg. Trib. di Milano in corso*

**Editore**

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

**EDIMES**

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali Srl  
Divisione EDIMES  
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Via Riviera, 39 - 27100 Pavia  
Tel. 0382.526253 - Fax 0382.423120  
E-mail: edint.edimes@tin.it

# sommario

## EDITORIALE

- 3 HoFH  
**Maurizio Averna**

## RASSEGNE

- 5 La genetica complessa della  
ipercolesterolemia familiare omozigote  
**Marta Gazzotti,  
Alberico L. Catapano**

- 10 La forma recessiva della ipercolesterolemia  
familiare omozigote: più rara ma curabile  
**Marcello Arca**

## CASO CLINICO

- 15 Donna sarda con Ipercolesterolemia severa  
e genitori normocolesterolemici  
**Marcello Arca**

## IN BIBLIOTECA

- 17 Novità dalla letteratura  
**Antonina Giammanco**

## FOCUS ON

- 20 Confronto tra esperti:  
analisi di una survey sulla HoFH  
Report dell'incontro del 25 giugno 2021  
**Board Editoriale**

## HoFH PER IMMAGINI

- 23 La stenosi aortica: uno sguardo  
ecocardiografico

## Norme redazionali

La rivista pubblica esclusivamente articoli su invito del board editoriale.

Il testo deve essere dattiloscritto e salvato in un file unico come documento .rtf o .doc, in doppio spazio e non deve eccedere il numero di cartelle assegnate, incluse le referenze bibliografiche, tabelle e figure.

La pagina del titolo deve contenere anche il nome dell'/gli autore/i, affiliazione e recapiti (telefono, fax, indirizzo e-mail).

Le voci bibliografiche devono essere citate nel testo con numero arabo progressivo ed ordinate nella bibliografia secondo l'ordine di citazione.

Lo stile delle citazioni deve essere conforme alle norme standard (Vancouver style). Le abbreviazioni non standard devono essere spiegate in esteso alla prima citazione.

Le tabelle devono essere dattiloscritte ed inserite nel testo dopo la bibliografia, numerate con numeri arabi nell'ordine di citazione. Ogni tabella deve essere munita di relativa legenda esplicativa.

Le illustrazioni devono essere citate nel testo in ordine consecutivo con numeri arabi. Le legende delle figure devono essere raggruppate ed inserite dopo le tabelle.

Le illustrazioni devono essere inserite nel testo in formato .jpeg o .tif e salvate ad alta risoluzione.



*Realizzato con il contributo incondizionato di Amryt Pharma*



© Copyright 2021

Edizioni Internazionali srl  
Divisione EDIMES  
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

Via Riviera, 39 - 27100 Pavia  
Tel. 0382526253 - Fax 0382423120  
E-mail: edint.edimes@tin.it

Tutti i diritti sono riservati.  
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) senza il permesso scritto dell'editore.

Cari Lettori,

con piacere vi presento il terzo numero della nostra rivista HoFH Today. I primi due numeri sono stati accolti favorevolmente dalla audience di colleghi ed esperti del settore e questo ci motiva a fare ancora meglio.

Il primo dei due articoli di fondo a cura del Prof. Alberico Catapano e della Dott.ssa Marta Gazzotti descrive la complessità della architettura genetica della HoFH, legata sia agli effetti funzionali delle mutazioni che al contributo dei geni candidati nelle varie combinazioni alleliche.

Il secondo articolo a cura del Prof. Arca descrive una forma particolare di HoFH, quella recessiva, meno rara dell'atteso, visto che in Sardegna la frequenza dei carriers è molto alta. Un caso clinico completa l'aggiornamento della forma recessiva di HoFH. Lo spazio dedicato alle Novità della letteratura è a cura della Dott.ssa Giammanco: da segnalare gli articoli sulle nuove terapie e sulla stenosi valvolare aortica.

Nella sezione HoFH per immagini, inaugurata nel numero precedente, sono presentate immagini che riguardano la stenosi aortica, complicanza cardiovascolare tipica della HoFH. Nella sezione “*Focus on*” continua l'interazione con i nostri esperti: in questo numero i risultati di una tavola rotonda che si è tenuta lo scorso 25 giugno 2021, alla quale hanno partecipato 33 esperti internisti e/o lipidologi con consolidata esperienza nel trattamento con lomitapide dei pazienti HoFH. Scopo della Survey è quello di verificare le conoscenze attuali sull'impiego clinico di lomitapide e le eventuali barriere o criticità nella pratica clinica. Le dieci risposte alle domande della Survey sono presentate in questo “*Focus on*” corredate dal commento dell'editorial board.

**Prof. Maurizio Averna**

*Editor in chief*



# La genetica complessa della ipercolesterolemia familiare omozigote

Marta Gazzotti<sup>1</sup>, Alberico L. Catapano<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP),  
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano;

<sup>2</sup>IRCCS MultiMedica, Sesto S. Giovanni (MI)

## ■ INTRODUZIONE

L'ipercolesterolemia familiare è un disordine genetico del metabolismo lipidico a trasmissione autosomica co-dominante, caratterizzato da elevati livelli di colesterolo LDL (c-LDL) che accelerano il processo di aterosclerosi aumentando il rischio di sviluppare malattia coronarica in età prematura.

I soggetti affetti da questa patologia presentano principalmente difetti genetici in proteine chiave coinvolte nel ciclo metabolico del recettore per le LDL (LDLR), determinando una diminuzione dell'*uptake* cellulare di c-LDL ed aumentandone le concentrazioni plasmatiche. Considerando la natura genetica della malattia, questa può essere presente nella rara forma omozigote (HoFH) o nella più frequente forma eterozigote (HeFH) (1-3).

La prevalenza storica di HoFH è di un soggetto su 1.000.000, con stime più elevate in alcune comunità a causa dell'effetto fondatore o consanguineità, ad esempio negli Afrikans in Sud Africa, nei franco-canadesi in Quebec, in Libano o nella regione di Hoku-riku in Giappone (4-7). Tuttavia, dati più re-

centi hanno evidenziato come la forma eterozigote sia più diffusa di quanto ipotizzato in passato (da 1:500 a 1:200/250) e di conseguenza anche la forma omozigote potrebbe interessare un maggior numero di soggetti, arrivando a 1 caso su 160.000/300.000 (8, 9).

## ■ CARATTERISTICHE CLINICHE

I soggetti affetti da HoFH presentano una severa ipercolesterolemia fin dalla prima decade di età, generalmente con livelli di c-LDL non trattati superiori a 500 mg/dL, ed il sospetto di HoFH può essere fortemente avvalorato in caso di livelli di colesterolo compatibili con una diagnosi di HeFH in entrambi i genitori (8).

A causa delle elevate concentrazioni, il colesterolo si può accumulare sia a livello della cute che dei tendini, generando caratteristici xantomi già prima dell'età di 10 anni, una delle principali ragioni per cui questi soggetti arrivano all'attenzione del medico, sia a livello dei vasi portando allo sviluppo di placche aterosclerotiche e danni vascolari precoci. I primi segni di danno a livello cardiovascolare riguardano principalmente la presenza di stenosi aortica e rigurgito per l'elevato accumulo di colesterolo nella regione valvolare e sovraaortica della valvola aortica (2). Se non trattati, molti soggetti sviluppano

*Autori corrispondenti*

Alberico Luigi Catapano  
E-mail: alberico.catapano@unimi.it

Marta Gazzotti  
E-mail: marta.gazzotti@unimi.it

malattia coronarica in giovane età, con possibile morte prima dei 30 anni. Nelle condizioni più gravi sono stati riportati casi di angina pectoris, infarto del miocardio e decesso anche nei primi anni di vita, sebbene nei soggetti con HoFH generalmente i primi eventi cardiovascolari maggiori si verifichino durante l'adolescenza (10, 11). Una diagnosi precoce della patologia ed il riferimento del paziente al centro clinico specialistico risultano quindi fondamentali per permettere la più appropriata terapia ipolipemizzante ed evitare la morte prematura.

### ■ CARATTERISTICHE GENETICHE

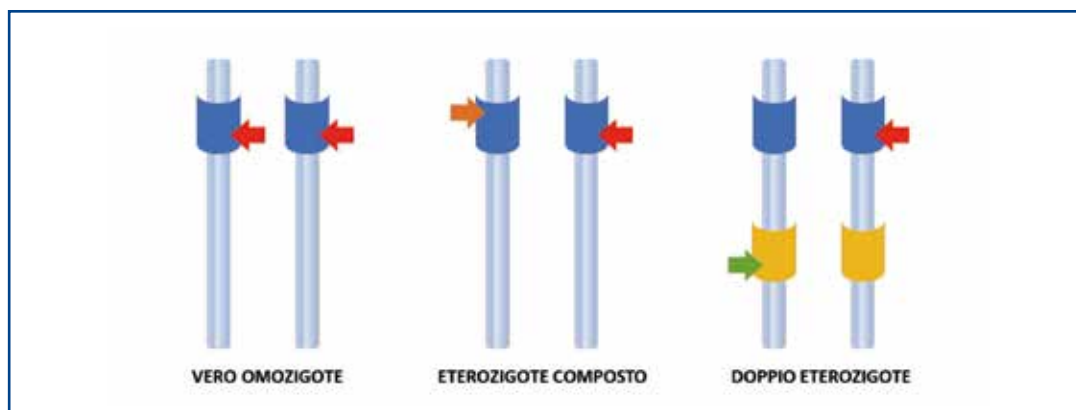
Il sospetto clinico di una condizione di HoFH può essere confermato da test genetico al fine di identificare la presenza di mutazioni causative in geni coinvolti nella patologia, favorendo così anche il processo di screening a cascata nei membri della famiglia, di fornire un supporto nella conferma della diagnosi in quei casi in cui il fenotipo è al limite tra HoFH e HeFH, e di identificare l'opzione ottimale per il trattamento ipolipemizzante.

Le manifestazioni cliniche della patologia, infatti, possono differire tra i soggetti affetti poiché in larga parte influenzate dall'eterogeneità genetica dell'ipercolesterolemia familiare, in cui il grado di severità dell'incremento dei livelli di c-LDL dipende sia dal

gene causativo sottostante sia dal tipo di mutazione (9).

Nella maggior parte dei casi, i soggetti HoFH presentano mutazioni a carico del gene *LDLR*. Tuttavia, sono state identificate mutazioni causali anche negli alleli di altri geni quali apolipoproteina B (*APOB*), che condizionano il corretto legame lipoproteina-recettore, e proproteina convertasi subtilisin/kexin tipo 9 (*PCSK9*) con mutazioni *gain-of-function* che incrementano la degradazione del recettore LDL. Inoltre, varianti patogenetiche nel gene codificante per la proteina adattatrice del recettore delle LDL (*LDLRAP1*) determinano un fenotipo recessivo; di conseguenza, in questo caso la patologia si manifesta solo in condizione di omozigosi, con livelli di c-LDL che possono essere paragonabili per gravità alla condizione di HoFH classica.

Le forme di FH omozigote possono essere inoltre distinte in funzione delle mutazioni sottostanti. Un soggetto con HoFH è definito "vero omozigote" qualora sia presente la stessa variante patogenetica su entrambi gli alleli dello stesso gene; trattandosi di una patologia a trasmissione autosomica co-dominante, entrambi i genitori sono, almeno, eterozigoti. In aggiunta, ci sono soggetti che presentano forme in eterozigosi composta o doppia eterozigosi. Nel primo caso si ha la presenza di due mutazioni differenti a carico dello stesso gene ma su due alleli differenti, e nel secondo caso due mutazioni in due geni differenti (*LDLR-APOB*, *LDLR-PCSK9*) (Figura 1).



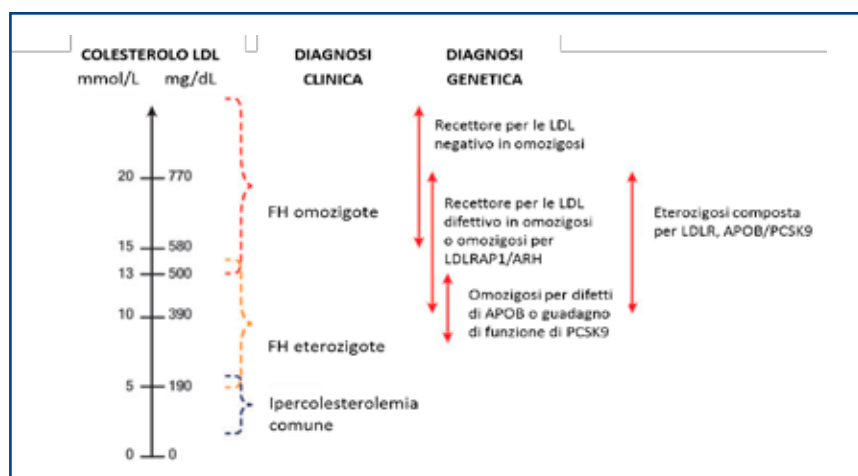
**FIGURA 1** • Distinzione delle forme di ipercolesterolemia familiare omozigote sulla base del difetto genetico sottostante: vero omozigote, eterozigote composta e doppio eterozigote. Adattata da Al-Ashwal A. et al. 2015 (12).



### Associazione genotipo-fenotipo

Nel caso di mutazioni a carico di *LDLR*, una caratteristica che può essere indagata è l'impatto biologico delle varianti patogenetiche identificate attraverso la valutazione dell'attività recettoriale residua del recettore delle LDL. Nel caso in cui la perdita di funzione del recettore per le LDL sia quasi totale (attività recettoriale residua <5%), si avranno mutazioni "receptor-negative", che impediscono la formazione del recettore stesso o ne aboliscono la funzione. Varianti patogenetiche, invece, che riducono l'attività del recettore senza però abolirla completamente sono definite "receptor-defective". Nel primo caso, i soggetti HoFH presentano un fenotipo clinico più severo, con livelli di c-LDL più alti e una prognosi clinica peggiore rispetto ai soggetti che hanno mutazione di tipo *receptor-defective*. Considerando i diversi quadri genetici sopra riportati e il loro differente impatto sul fenotipo di ipercolesterolemia familiare, è possibile osservare un graduale incremento dei livelli di medi di c-LDL, con livelli inferiori tra i soggetti HeFH che aumentano andando da soggetti doppi eterozigoti, soggetti omozigoti per *APOB* o *PCSK9* (mutazione con guadagno di funzione), soggetti omozigoti *LDLRAP1* o *LDLR-defective*, a soggetti eterozigoti composti con una mutazione *LDLR-defective* e una mutazione *LDLR-negative*, per raggiungere generalmente i valori maggiori in soggetti omozigoti con mutazioni *LDLR-negative* (2) (Figura 2).

Alla fine del secolo scorso, Bertolini et al. hanno iniziato a valutare l'impatto delle mutazioni a carico di *LDLR* sull'espressione delle tipiche caratteristiche di FH in una coorte italiana di pazienti affetti da FH in forma eterozigote (13), differenze che sono state poi analizzate anche in una più recente pubblicazione sulla coorte italiana di soggetti affetti da HoFH arruolati nello studio LIPIGEN (14). I soggetti omozigoti veri (N=60), portatori di due identiche varianti patogenetiche, presentavano infatti un quadro clinico più severo (c-LDL  $607 \pm 173$  mg/dL vs  $520 \pm 153$  mg/dL,  $p=0,005$ ) e una maggior prevalenza di malattia cardiovascolare aterosclerotica (66,6% vs 43,1%,  $p=0,009$ ) se confrontati con i soggetti eterozigoti composti (N=58). Un fenotipo meno severo è stato inoltre osservato in un numero ridotto di soggetti doppi eterozigoti, portatori di una variante patogenetica in *LDLR* in combinazione con una variante a carico dei geni *APOB* (N=4) e *PCSK9* (N=3). Simili risultati erano stati ottenuti anche dalle analisi della coorte spagnola di soggetti HoFH tra il 1996 e il 2015 (15). Tra i soggetti che presentavano varianti patogenetiche su alleli differenti, sono stati identificati 47 omozigoti veri (41 per *LDLR*, 5 per *LDLRAP1* e 1 per *APOB*), 45 eterozigoti composti per *LDLR* e 5 doppi eterozigoti (3 per *LDLR-PCSK9*, 2 per *LDLR-APOB*). Similmente alla coorte italiana, anche in questi soggetti i livelli basali di c-LDL erano correlati alla severità del



**FIGURA 2 •** Variabilità dei valori di c-LDL nei soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote. Adattata da Chuchel M. et al. 2014 (2).

fenotipo: 625 mg/dL vs 397 mg/dL rispettivamente nei soggetti veri omozigoti e eterozigoti composti. Inoltre, stratificando i soggetti veri omozigoti per *LDLR* per l'attività recettoriale residua del recettore, valori bassi di c-LDL più elevati sono stati confermati tra i soggetti con mutazioni *receptor-negative* (N=15) rispetto a quelli con mutazioni *receptor-defective* (N=26) (788 mg/dL vs 488 mg/dL) così come la maggior prevalenza di eventi cardiovascolari aterosclerotici nei soggetti che presentavano alleli nulli (50%, età media all'evento  $23 \pm 19$  anni) rispetto a quelli con alleli difettivi (43,8%, età media all'evento  $39 \pm 11$  anni). Tuttavia, il 46,7% dei soggetti analizzati presentava c-LDL al basale inferiore a 500 mg/dL; questo criterio, normalmente utilizzato per una diagnosi clinica di HoFH, non risultava perciò soddisfatto nel 32,4% dei soggetti omozigoti veri, nel 64% dei soggetti eterozigoti composti e nei 5 soggetti doppi eterozigoti, confermando la grande variabilità dei fenotipi clinici di HoFH e il limite dei classici criteri clinici che, senza risultati genetici, avrebbero permesso di identificare solamente i casi più severi, escludendo circa la metà dei HoFH (15).

## ■ CONCLUSIONE

La condizione di HoFH è più frequente di quanto ritenuto in passato e l'identificazione precoce fin dall'età pediatrica dei soggetti che ne sono affetti risulta essere fondamentale per prevenire eventi cardiovascolari prematuri.

Tuttavia, le caratteristiche fenotipiche sono influenzate in modo importante dalla grande variabilità genetica delle mutazioni causative, rendendone più complessa la diagnosi solo sulla base delle manifestazioni cliniche. In questo contesto quindi l'analisi genetica può fornire un valido supporto al clinico per avere la conferma della presenza di HoFH, superando i limiti dettati dall'eterogeneità del fenotipo clinico soprattutto nel caso di forme meno severe al limite tra HoFH e HeFH.

## ■ BIBLIOGRAFIA

1. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012; 223: 262-268.
2. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *European heart journal*. 2014; 35: 2146-2157.
3. Sjouke B, Hovingh GK, Kastelein JJ, Stefanutti C. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia: prevalence, diagnosis, and current and future treatment perspectives. *Current opinion in lipidology*. 2015; 26: 200-209.
4. Leitersdorf E, Van der Westhuyzen DR, Coetzee GA, Hobbs HH. Two common low density lipoprotein receptor gene mutations cause familial hypercholesterolemia in Afrikaners. *The Journal of clinical investigation*. 1989; 84: 954-961.
5. Moorjani S, Roy M, Gagne C, Davignon J, Brun D, Toussaint M, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia among French Canadians in Quebec Province. *Arteriosclerosis*. 1989; 9: 211-216.
6. Fahed AC, Safa RM, Haddad FF, Bitar FF, Andary RR, Arabi MT, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia in Lebanon: a genotype/phenotype correlation. *Molecular genetics and metabolism*. 2011; 102: 181-188.
7. Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, Kobayashi J, Kawashiri MA, Tada H, et al. Molecular genetic epidemiology of homozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku district of Japan. *Atherosclerosis*. 2011; 214: 404-407.
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European heart journal*. 2020; 41: 111-188.
9. Hegele RA, Boren J, Ginsberg HN, Arca M, Averna M, Binder CJ, et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2020; 8: 50-67.
10. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, McCrindle BW, Wiegers SE, et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous famil-

- ial hypercholesterolemia. *The American journal of cardiology*. 2008; 102: 1438-1443.
11. Macchiaiolo M, Gagliardi MG, Toscano A, Guccione P, Bartuli A. Homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet*. 2012; 379: 1330.
  12. Al-Ashwal A, Alnouri F, Sabbour H, Al-Mahfouz A, Al-Sayed N, Razzaghy-Azar M, et al. Identification and Treatment of Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: Information and Recommendations from a Middle East Advisory Panel. *Current vascular pharmacology*. 2015; 13: 759-770.
  13. Bertolini S, Cantafora A, Aversa M, Cortese C, Motti C, Martini S, et al. Clinical expression of familial hypercholesterolemia in clusters of mutations of the LDL receptor gene that cause a receptor-defective or receptor-negative phenotype. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000; 20: E41-52.
  14. Bertolini S, Calandra S, Arca M, Aversa M, Catapano AL, Tarugi P, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia in Italy: Clinical and molecular features. *Atherosclerosis*. 2020; 312: 72-78.
  15. Sanchez-Hernandez RM, Civeira F, Stef M, Perez-Calahorra S, Almagro F, Plana N, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Spain: Prevalence and Phenotype-Genotype Relationship. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2016; 9: 504-510.

# La forma recessiva della ipercolesterolemia familiare omozigote: più rara ma curabile

Marcello Arca

Dipartimento di Medicina Traslazione e di Precisione, Sapienza Università di Roma

## ■ INTRODUZIONE

L'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) nella sua variante recessiva (definita anche con l'acronimo ARH, *autosomal recessive hypercholesterolemia*) è una malattia ereditaria del metabolismo lipidico che causa un aumento molto grave della colesterolemia totale e di quella trasportata dalle lipoproteine a bassa densità (LDL-C). Come indicato dal suo nome, essa si trasmette in modo autosomico recessivo ed è determinata dalla presenza di mutazioni in omozigosi nel gene che codifica per la proteina LDLRAP1. Questa proteina è fondamentale affinché le LDL possano essere rimosse dal sangue attraverso il recettore per le LDL (LDLR). Pur in presenza di un corretto legame tra le LDL circolanti e il recettore cellulare, se la proteina LDLRAP1 non funziona regolarmente il complesso LDL-LDLR formatosi sulla membrana non può entrare nella cellula. Ciò provoca un grave aumento del LDL-C e del rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) prematura. Nonostante l'ARH sia molto comune in alcune aree geografiche (frequenza 1:143 dello stato eterozigote in Sardegna) (1), essa deve essere considerata una malattia molto rara con una prevalenza stimata a livello mondiale minore di 1 su  $5 \times 10^6$  (1). Fino a

qualche tempo fa questa malattia era difficilmente curabile con farmaci e l'unica soluzione era rappresentata dal trattamento aferetico. Studi recenti hanno dimostrato che per fortuna un farmaco, la lomitapide, è in grado di ottenere un eccellente effetto ipocolesterolemizzante in questi pazienti (2). In questo articolo saranno descritte le caratteristiche cliniche e genetiche della ARH e sarà descritta l'efficacia dei nuovi farmaci.

## ■ LE BASI GENETICHE DELLA ARH

Fellin et al. hanno recentemente raccontato l'affascinante storia della scoperta dell'ARH (1). È un articolo che si consiglia di leggere in quanto descrive le tappe fondamentali che partendo dall'identificazione delle famiglie con ARH hanno portato alla scoperta del gene causale. Dopo la descrizione dei primi casi (1), questa condizione veniva solitamente indicata come una forma autosomica recessiva di HoFH (o pseudo-HoFH). Tuttavia, la presenza di una funzione LDLR difettosa era stata esclusa nei fibroblasti cutanei in coltura dei pazienti, nonché le mutazioni nei geni *LDLR* e *APOB* mediante sequenziamento o analisi di *linkage* (1). Solo nel 2001, grazie allo sforzo collaborativo del gruppo di Dallas e di alcuni ricercatori italiani, il locus della malattia è stato mappato sul cromosoma 1 e il gene ARH (successivamente chiamato *LDLRAP1*) è stato identificato come responsabile di questa malattia (3).

Autore corrispondente

Marcello Arca  
E-mail: marcello.arca@uniroma1.it

Il gene *LDLRAP1* si estende su 25 kilobasi e contiene 9 esoni. Le mutazioni in *LDLRAP1* sono state riconosciute come l'unica causa genetica alla base dell'ARH.

Ad oggi, sono stati descritti in tutto il mondo circa 100 pazienti con ARH nei quali sono state individuate 20 diverse mutazioni. La prevalenza di ARH è marcatamente influenzata da un effetto fondatore. Infatti, la maggior parte dei casi di ARH finora identificati proviene dalla Sardegna, ma sono state descritte anche famiglie di origine libanese, americana, iraniana, giapponese, indiana asiatica, inglese, turca, siriana, messicana e spagnola (4). Tutti i pazienti descritti si sono dimostrati veri omozigoti per lo stesso allele o eterozigoti composti per due alleli diversi ereditati da genitori imparentati tra loro.

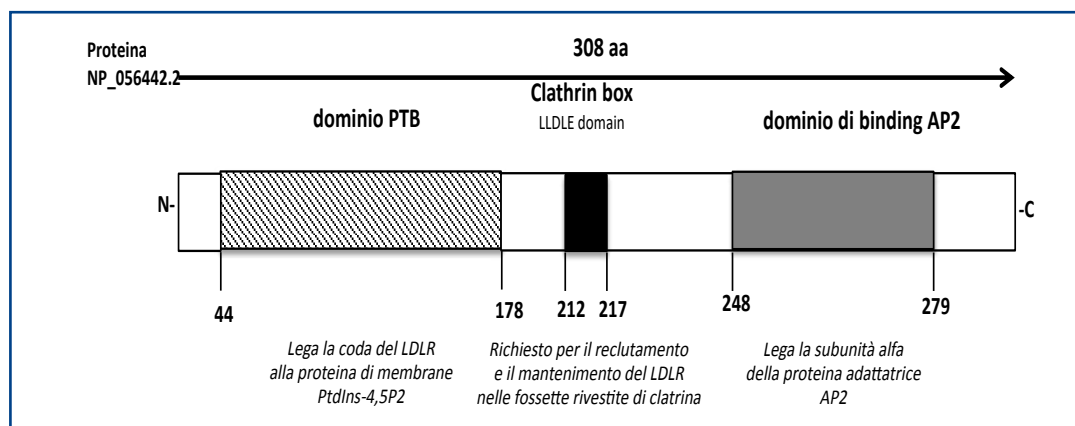
Il gene *LDLRAP1* codifica per una proteina di 308 amminoacidi che gioca un ruolo cruciale nell'interazione tra il recettore LDLR e le altre proteine della *macchina* di internalizzazione. Come mostrato nella *Figura 1*, la proteina *LDLRAP1* ha una struttura costituita da almeno quattro blocchi di aminoacidi (*domini*) che mostrano una forte conservazione evolutiva (4). Attraverso questi domini funzionali la proteina *LDLRAP1* rappresenta il "ponte" necessario tra il recettore e le strutture presenti sotto la membrana cellulare (in particolare la clatrina) che sono fondamentali per far entrare il complesso LDL-LDLR dentro la cellula (processo noto come *endocitosi*). Si presume che il gene *LDLRAP1*

agisca in modo recessivo poiché si ritiene che anche la presenza di una sola copia funzionale del gene sia sufficiente per mantenere la normale attività del LDLR. Infatti, è stato descritto che portatori eterozigoti di mutazioni *LDLRAP1* hanno concentrazioni normali di LDL-C. Tuttavia, recenti scoperte hanno suggerito che i portatori eterozigoti per alcune mutazioni *LDLRAP1* con un grande effetto potrebbero mostrare un fenotipo ipercolesterolemico (5). Tutti i pazienti con ARH descritti si sono dimostrati veri omozigoti per lo stesso allele o eterozigoti composti per due alleli eterogenei ereditati da genitori imparentati.

Nel complesso, questi dati suggeriscono che sebbene ARH sia una malattia che nella sua forma tipica ha una trasmissione recessiva, a tutti gli effetti essa deve essere considerata come una variante dell'ipercolesterolemia familiare omozigote.

## ■ CARATTERISTICHE CLINICHE DELL'ARH

Già i primi studi avevano dimostrato che l'ARH è caratterizzato dalla presenza di un aumento molto grave del LDL-C (tipicamente sopra i 500 mg/dl), malattia vascolare (prevalentemente coronarica) prematura e stenosi della valvola aortica. Questo fenotipo è stato generalmente considerato simile a quello osservato nei pazienti con HoFH dominante (1, 3). La descrizione della storia natu-



**FIGURA 1** • Organizzazione strutturale della proteina *LDLRAP1*.

rale di ARH è stata ulteriormente definita da un recente studio in cui sono stati raccolti retrospettivamente i dati clinici di 52 pazienti con ARH distribuiti in tutto il mondo e seguiti per un periodo di  $14,0 \pm 7,3$  anni (6). Questa indagine ha confermato che le terapie ipolipemizzanti nell'ARH sono migliorate negli ultimi anni consentendo di raggiungere in questi pazienti un livello minimo di C-LDL di  $164,0 \pm 5,1$  mg/dl, corrispondente a una riduzione media del  $69,6 \pm 16,9\%$  rispetto ai valori basali (6). È interessante notare che i pazienti con ARH hanno mostrato una notevole eterogeneità nella risposta ai trattamenti. In ogni caso, questa indagine ha chiaramente evidenziato che, nonostante il trattamento intensivo con terapie ipolipemizzanti convenzionali, il controllo della LDL-C nei pazienti con ARH rimane lontano dall'ideale. L'assunto corrente è che il rischio di malattia vascolare nei pazienti con ARH sia inferiore a quello della variante dominante della HoFH, in particolare in quella in cui l'attività del LDLR è assente (1). Tuttavia, questa conclusione si basava su confronti tra queste due

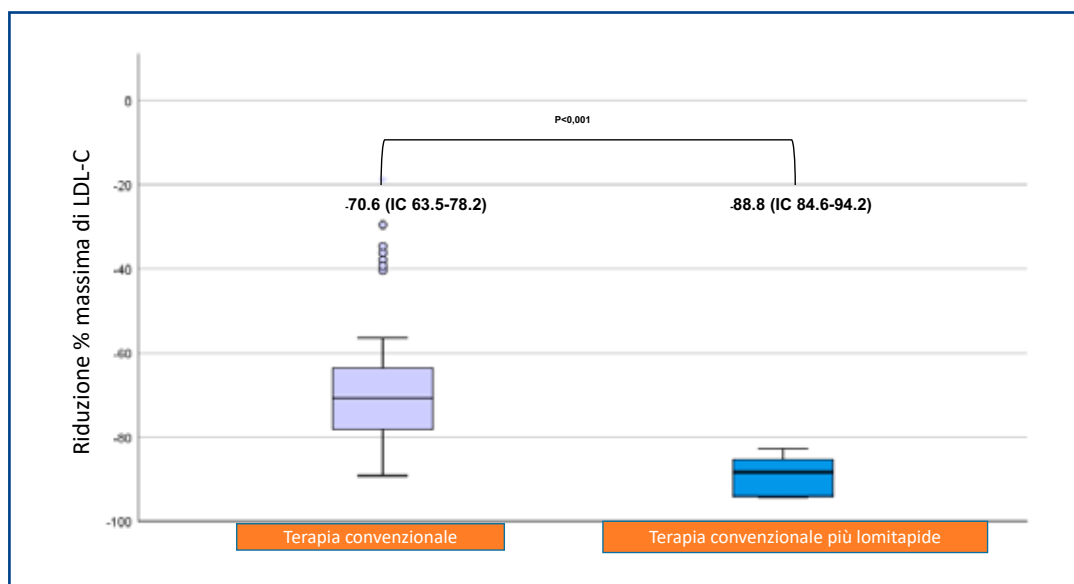
condizioni e non erano disponibili dati prospettici. Nello studio a cui si è fatto cenno in precedenza (6), è stato stimato, per la prima volta, il tasso di eventi ASCVD incidenti durante un follow-up esteso. Sono stati registrati 14 (26,9%) nuovi casi di ASCVD generando un rischio assoluto stimato all'anno di 1,9 (1,0% se si considerano solo i pazienti con ARH senza ASCVD al basale). Inoltre, durante il follow-up, 6 nuovi pazienti hanno manifestato una progressione di stenosi della valvola aortica dando così un'incidenza complessiva di questa complicanza dell'11,5% (0,8% all'anno). Quando queste percentuali sono state confrontate con quelle della popolazione generale, si è concluso che i maschi di ARH mostravano un rischio di ASCVD di 6 volte e le femmine di 19 volte più alto. Inoltre, le analisi di sopravvivenza hanno mostrato che la sopravvivenza mediana libera da eventi nella nostra coorte era di 24 anni ed era significativamente ridotta dall'età del primo rinvio e dall'anamnesi pregressa di ASCVD. Questi risultati hanno confermato che il rischio cardiovascolare nell'ARH è pa-

**TABELLA 1** • Confronto dell'incidenza stimata di eventi ASCVD fatali e non fatali in pazienti trattati con ARH e HoFH dominante riportata nella letteratura.

| N. di pazienti | Genotipo                             | Origine geografica | Follow-up (anni) | N. di eventi ASCVD incidenti | Incidenza cumulativa | Terapie                                                                                  | Referenza                                   |
|----------------|--------------------------------------|--------------------|------------------|------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 149            | 123 HoFH<br>1 ARH<br>25 non definito | Sudafrica          | 37               | 169                          | 1,3                  | Statine (88% dopo 1990)<br>21 shunt port-cava<br>7 by-pass ileale parziale<br>23 aferesi | Circulation. 2011; 15; 124(20): 2202-7      |
| 44             | 35 HoFH<br>7 ARH<br>2 non definito   | UK                 | 50               | 36                           | 0,8                  | Statinse ± aferesi                                                                       | Atherosclerosis. 2015; 243(1): 328-33       |
| 53             | 48 HoFH<br>4 ARH<br>1 HeFH           | Francia            | 21               | 28                           | 0,5                  | Statine + ezetimibe<br>Aferesi (75%)                                                     | Atherosclerosis. 2017; 257: 130-137         |
| 52             | ARH                                  | Worldwide          | 14               | 14                           | 0,3                  | Statine + ezetimibe<br>Aferesi (53,8%)<br>6 lomitapide                                   | J Am Coll Cardiol. 2018; 23; 71(3): 279-288 |

ASCVD, malattia vascolare aterosclerotica; ARH, ipercolesterolemia familiare omozigote recessiva; HeFH, ipercolesterolemia familiare eterozigote; HoFH, ipercolesterolemia familiare omozigote dominante.





**FIGURA 2** • Efficacia ipocolesterolemizzante della lomitapide in aggiunta alla terapia convenzionale nei pazienti con ARH.

ragionabile a quello riportato nell'HoFH dominante (*Tabella 1*). Pertanto, si può presumere che una diagnosi precoce e l'inizio tempestivo di trattamenti intensivi per la riduzione del LDL-C possano modificare la storia naturale della malattia evitando eventi legati all'ASCVD prematura. Questa osservazione impone la necessità di trovare nuove terapie per trattare l'ARH.

## ■ LA TERAPIA DELLA ARH: I NUOVI PROGRESSI

Diversi nuovi farmaci diretti contro proteine coinvolte nel metabolismo delle LDL sono attualmente utilizzati per il trattamento della ipercolesterolemia familiare (es. *inibitori PCSK9 e lomitapide*) (7). Alcuni studi e *case reports* hanno valutato l'efficacia degli inibitori di PCSK9 (*iPCSK9*) in pazienti con ARH. Cumulativamente, essi hanno dimostrato che il trattamento con PCSK9i è in grado di ridurre il colesterolo LDL da circa il 10% al 40% con una media del 25% (8-12). La spiegazione di questa risposta relativamente scarsa agli *iPCSK9* di ARH può essere rappresentata dalla grave compromissione dell'internalizzazione del complesso LDLR/LDL da parte del fegato in ARH, che non può essere supe-

rata dall'aumentata espressione di LDLR dovuta al blocco di PCSK9. Inoltre, la grande variabilità nella riduzione del colesterolo LDL osservata nei pazienti con ARH durante il trattamento con PCSK9i rimane interessante e potrebbe dipendere dall'attività residua di LDLR nei tessuti non epatici. Sono necessari ulteriori studi per chiarire questi aspetti.

Al contrario, la *lomitapide* si è dimostrata essere molto efficace nella cura della ARH. La *lomitapide* è una piccola molecola in grado di inibire la proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi (MTTP) nel fegato e nell'intestino, riducendo così l'assemblaggio e la produzione di VLDL e chilomicroni (13). Considerando che l'effetto ipocolesterolemizzante della *lomitapide* non richiede il funzionamento di LDLR, questo farmaco può essere un utile strumento terapeutico nell'ARH. Sebbene non sia stata condotta una sperimentazione formale della *lomitapide* in ARH, abbiamo recentemente dimostrato in 6 pazienti con ARH che l'aggiunta di *lomitapide* alle terapie ipolipemizzanti convenzionali per circa 1,3 anni ha determinato una riduzione dell'88,3% di LDL-C rispetto al 70,6% ottenuto con la combinazione di LDL-C afèresi più i farmaci ipolipemizzanti convenzionali (6, 14) (*Figura 2*).

## ■ CONCLUSIONI

Sebbene dopo il chiarimento del difetto molecolare alla base dell'ARH, siano stati descritti diversi casi in tutto il mondo, l'ARH rimane un disordine genetico del metabolismo lipidico molto raro. Tuttavia, sono state segnalate diverse mutazioni causali di ARH nel gene *LDLRAP1*, che suggeriscono l'eterogeneità genetica di questa condizione. Si è sempre ipotizzato che le mutazioni in *LDLRAP1* siano espresse in modo recessivo. Tuttavia, è stato più recentemente apprezzato che le varianti di *LDLRAP1* di grande effetto possono anche contribuire allo sviluppo della forma dominante di ipercolesterolemia familiare. Un'attenta analisi della storia naturale dell'ARH ha chiaramente dimostrato che la sua prognosi cardiovascolare è sfavorevole nonostante le terapie convenzionali ed è molto simile a quella della variante dominante della HoFH. Questa scoperta è alla base dell'importanza della diagnosi precoce e dell'inizio tempestivo di trattamenti aggressivi per la riduzione del LDL-C in questi pazienti. Infine, è stato dimostrato che l'ARH è poco responsivo alle terapie ipocolesterolemizzanti convenzionali (statine e ezetimibe) e iPCSK9. Pertanto, molti pazienti con ARH devono sottoporsi ad LDL aferesi. Tuttavia, recenti evidenze indicano che la lomitapide, un inibitore dell'MTTP, rappresenta un trattamento farmacologico molto efficace per questa grave forma di ipercolesterolemia.

## ■ BIBLIOGRAFIA

1. Fellin R, Arca M, Zuliani G, Calandra S, Bertolini S. The history of autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH). From clinical observations to gene identification. *Gene*. 2015; 555: 23-32.
2. D'Erasmus L, Di Costanzo A, Arca M. Autosomal recessive hypercholesterolemia: update for 2020. *Curr Opin Lipidol*. 2020 Apr;31(2):56-61. doi: 10.1097/MOL.0000000000000664.
3. Garcia CK, Wilund K, Arca M, Zuliani G, Fellin R, Maioli M, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science*. 2001; 292: 1394-1398.
4. D'Erasmus L, Di Costanzo A, Arca M. Autosomal recessive hypercholesterolemia: update for 2020. *Curr Opin Lipidol*. 2020; 31: 56-66.
5. Sánchez-Hernández RM, Prieto-Matos P, Civeira F, Lafuente EE, Vargas MF, Real JT, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia in Spain. *Atherosclerosis*. 2018; 269: 1-5.
6. D'Erasmus L, Minicocci I, Nicolucci A, Pintus P, Roeters Van Lennep JE, et al. Autosomal Recessive Hypercholesterolemia: Long-Term Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 279-288.
7. Hegele RA, Tsimikas S. Lipid-Lowering Agents. *Circ Res*. 2019; 124: 386-404.
8. Hartgers ML, Defesche JC, Langslet G, Hopkins PN, Kastelein JJP, Baccara-Dinet MT, et al. Alirocumab efficacy in patients with double heterozygous, compound heterozygous, or homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2018; 1: 390-396.
9. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, Santos RD, Harada-Shiba M, Bruckert E, et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5: 280-290.
10. Chemello K, Martín C, Lambert G. PCSK9 inhibition for autosomal recessive hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2019; 284: 209-211.
11. Saeed A, Virani SS, Jones PH, Ballantyne CM, Nambi V. Case reports of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibition nonresponse. *J Clin Lipidol*. 2018; 12: 1141-1145.
12. Fahy EF, McCarthy E, Steinhagen-Thiessen E, Vaughan CJ. A case of autosomal recessive hypercholesterolemia responsive to proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibition. *J Clin Lipidol*. 2017; 11: 287-288.
13. Blom DJ, Aversa MR, Meagher EA, du Toit Theron H, Sirtori CR, Hegele RA, et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor Lomitapide in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*. 2017; 136: 332-335.
14. D'Erasmus L, Cefalù AB, Noto D, Giammanco A, Aversa M, Pintus P, et al. Efficacy of Lomitapide in the Treatment of Familial Homozygous Hypercholesterolemia: Results of a Real-World Clinical Experience in Italy. *Adv Ther*. 2017; 34: 1200-1210.



# Donna sarda con Ipercolesterolemia severa e genitori normocolesterolemici

Marcello Arca

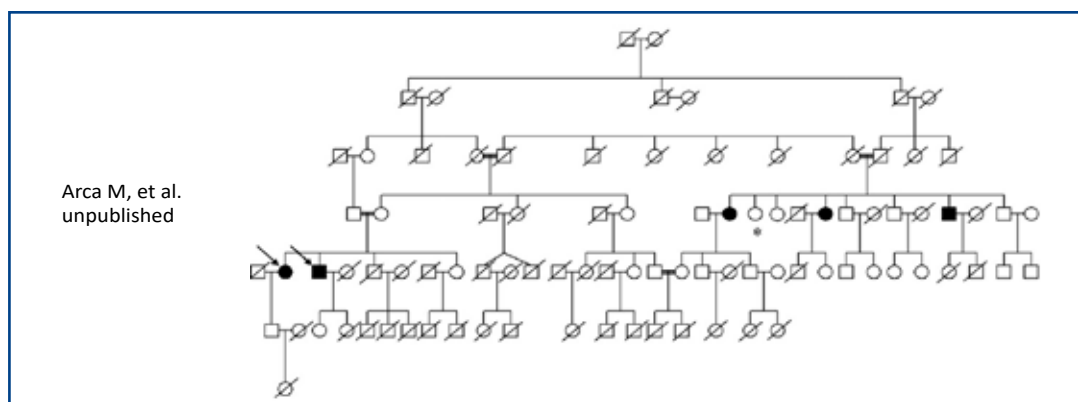
*Dipartimento di Medicina Traslazione e di Precisione, Sapienza Università di Roma*

## PRIME OSSERVAZIONI

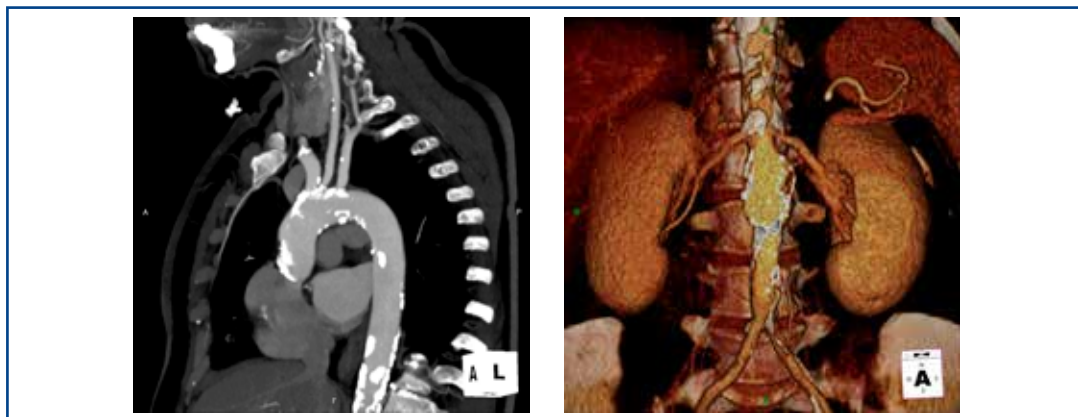
Un fratello (anni 34) ed una sorella (anni 39) nati in Sardegna, si presentano per grave ipercolesterolemia (450-600 mg/dl) che mostra una scarsa risposta alla terapia.

Xantomatosi tendinea e cutanea; segni di CAD nella sorella.

Altri casi simili in rami collaterali della famiglia, ma i genitori erano normocolesterolemici.



**FIGURA 1** • Albero familiare.



**FIGURA 2** • Immagine angioTAc dell'aorta della paziente. *Intern Emerg Med.* 2011 Dec; 6(6): 571-3.

*Autore corrispondente*

Marcello Arca  
E-mail: marcello.arca@uniroma1.it

**TABELLA 1 • Case Report PMA: caratteristiche cliniche-ottobre 2016.**

|                                       | <b>Donna, 65 anni</b>                                                                                    |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Genotipo</i>                       | - ARH (diagnosi molecolare)                                                                              |
| <i>Anamnesi personale</i>             | - LDL-C 150 mg/dl nonostante terapia massimale convenzionale<br>- Xantomi tendinei e cutanei, xantelasma |
| <i>Altre caratteristiche cliniche</i> | - BMI 26,7; Fumo; assenza di consumo di alcool                                                           |
| <i>Terapia</i>                        | - Simvastatina 40 mg e ezetimibe 10 mg                                                                   |
| <i>Ecografia epatica</i>              | - Non disponibile                                                                                        |

**TABELLA 2 • Case Report: caratteristiche cliniche.**

|                                              | <b>Donna, 65 anni</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Complicanze vascolari pre-lomitapide</i>  | - Malattia coronarica bivasale con occlusione cronica e collateralizzata della DA e dell'a. coronaria DX<br>- Stenosi aortica moderato-severa con aorta a porcellana (mitralica lieve, insuf aortica, mitralica e tricuspidalica lievi)<br>- Ateromasia diffusa dell'aorta toracica ed addominale<br>- Tromboendoarterectomia bilaterale (marzo 2012)<br>- Furto intermittente della vertebrale destra per stenosi emodinamica dell'origine dell'a. succlavia omolaterale<br>- Aneurisma dell'aorta addominale sotto-renale + stenosi a. renale sinistra<br>- Diffusa ateromasia degli arti inferiori |
| <i>Patologie concomitanti pre-lomitapide</i> | - DMT2<br>- Ipertensione arteriosa<br>- Anemia normocitica<br>- Interstizipatia polmonare cronica<br>- Diverticolosi del colon<br>- Insufficienza renale cronica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

**TABELLA 3 • Case Report PMA: caratteristiche cliniche - Settembre 2019.**

|                                 | <b>Donna, 65 anni</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Mutazione</i>                | - ARH (diagnosi molecolare)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Storia Clinica</i>           | - Media LDL-C 80 mg/dl<br>- Regressione xantelasmi<br>- Coronarografia: malattia coronarica trivasale con angioplastica e stent su A. circonflessa<br>- Tac addome<br>- Aneurisma dell'aoarta addominale sottorenale, che origina 4 mm al di sotto dell'origine dell'arteria renale sinistra. L'aneurisma si estende longitudinalmente per circa 56 mm, presentando un DTMax di 45 mm circa<br>- Diffuse alterazioni parietali fibrocalcifiche a carico dell'asse iliaco bilateralmente, maggiormente evidenti a livello delle arterie iliache comuni. A carico del terzo prossimale dell'arteria iliaca comune sinistra è presente una placca mista, eccentrica, ulcerosa<br>- Stenosi severa all'origine dell'arteria renale sinistra<br>- Regolare l'origine ed il calibro del tripode celiaco, delle arterie mesenteriche superiore ed inferiore e delle arterie renali bilateralmente |
| <i>Caratteristiche cliniche</i> | - BMI 26,7; Ex fumatrice; no consumo di alcool                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Terapia</i>                  | - Simvastatina 40 mg, ezetimibe 10 mg, lomitapide 5 mg, PUFA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Ecografia epatica</i>        | - Elastografia 7/2018: ARFI 0,74 m/s pari a 1,64 Kpa. Ecografia: steatosi di grado lieve<br>- MRI 6/2018: FE 30%<br>- FE 7/2019: invariata                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

Dopo inizio della terapia, la paziente ha mostrato valori di LDL-C compresi tra 40-60 mg/dl. I controlli epatologici sia di imaging che di laborstorio non hanno mostrato variazioni si-

gnificative nei livelli delle transaminasi (che sono rimaste sempre nei limiti della norma) e nessuna apparente variazione nel grado di steatosi valutata mediante follow-up ecografico.

# Novità dalla letteratura

Antonina Giammanco

*Dipartimento di Promozione della salute, Materno-infantile, di Medicina Interna  
e Specialistica di eccellenza "G. D'Alessandro" (ProMISE)*

L'ipercolesterolemia familiare omozigote (homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH) è un disordine genetico raro del metabolismo lipidico caratterizzato da livelli estremamente elevati di colesterolo LDL (LDL-C >500 mg/dl), stenosi valvolare e/o sopravvalvolare aortica e alto rischio di malattie cardiovascolari aterosclerotiche precoci (ASCVD) (1), come angina o malattia coronarica acuta. Queste ultime costituiscono una delle principali cause di morte in età prematura nei soggetti che ne sono affetti. La prevalenza della HoFH è stata stimata per diversi anni pari a 1:1.000.000, ma studi recenti hanno riportato una frequenza pari a 1:160.000-300.000 (1), pertanto risulta molto più comune di quanto si fosse ritenuto in precedenza. La diagnosi precoce di HoFH risulta quindi fondamentale per potere intraprendere un trattamento ipolipemizzante intensivo in modo da prevenirne gli eventi cardiovascolari (1). Recentemente, il Gruppo di studio italiano della HoFH ha pubblicato una interessantissima revisione delle caratteristiche cliniche e molecolari dei pazienti con HoFH identificati nel nostro Paese dal 1989 al 2019, con lo scopo di aggiornarne il fenotipo ed il genotipo, basandosi sui dati di un'ampia coorte di pazienti caratterizzati con la forma dominante e recessiva della patolo-

gia (2). Come già detto, la stenosi valvolare e/o sopravvalvolare aortica rappresenta una stigmata della HoFH. La relazione tra stenosi sopravvalvolare aortica (SASV) e rischio di morte prematura è stata recentemente analizzata in uno studio condotto da Zhang R. et al. (3), in cui sono stati valutati 97 pazienti HoFH con un'età media di 14,7 anni. Durante un periodo di follow-up di 4 anni, 40 pazienti hanno presentato una SASV e 17 pazienti sono deceduti precocemente. La proporzione di morte prematura nel gruppo HoFH non-SASV è risultata ridotta (7%) rispetto al gruppo HoFH-SASV (32,5%) e la SASV ha rappresentato un fattore di rischio indipendente di morte in età precoce (3). I meccanismi precisi di come le mutazioni patogenetiche della HoFH possano fungere da trigger accelerando il processo aterosclerotico e l'ASCVD non sono ben conosciuti e, ad oggi, molti studi si stanno concentrando sull'analisi del trascrittoma. Tra questi è da annoverare quello che rappresenta la prima analisi integrata del trascrittoma e dei profili di espressione di miRNA in pazienti affetti da HoFH (4). In questo studio sono stati individuati sei miRNA/geni differenzialmente espressi, che correlano all'aterosclerosi e che possono rappresentare il frutto di meccanismi regolatori con cui l'aterosclerosi progredisce e l'ASCVD risulta accelerata negli HoFH (4). A prescindere da tali meccanismi, risulta di fondamentale importanza una gestione attenta ed un trattamento ipolipemiz-

*Autore corrispondente*

Antonina Giammanco  
E-mail: agiamman@gmail.com

zante aggressivo di questi pazienti. A tal proposito, si è visto che proprio una terapia intensiva, volta alla riduzione del colesterolo LDL, rallenta la progressione della placca aterosclerotica fino alla sua regressione, così come descritto in uno studio recentissimo che ha valutato due giovani pazienti HoFH portatori di genotipo null/null a carico del gene LDLR in trattamento di combinazione con statine, ezetimibe, LDL aferesi ed evinacumab (5) nell'ambito del trial R1500-CL-1629 (NCT03399786). La terapia con l'anticorpo monoclonale anti-ANGPTL3 on top al trattamento ipolipemizzante standard ha significativamente ridotto i livelli plasmatici di LDL-C ed il burden aterosclerotico così come quantificato tramite angiografia coronarica con tomografia computerizzata (5). Questi dati sono in linea con quelli descritti nello studio GLAGOV, in cui un trattamento ipolipemizzante intensivo con statina ed evolocumab (fino al raggiungimento di valori di LDL-C <40 mg/dl) ha significativamente ridotto il volume dell'ateroma. Nonostante i progressi terapeutici nell'ambito della HoFH, molti pazienti, in particolare quelli con genotipo null/null di LDLR, non raggiungono il target di LDL-C con la terapia ipolipemizzante standard (statine + ezetimibe + LDL aferesi). Gli inibitori di PCSK9 (Alirocumab ed Evolocumab) non sono efficaci in questa categoria di pazienti (HoFH null/null) così come l'inclisiran (siRNA anti-PCSK9) (essendo nulla l'attività residua del recettore delle LDL) (6), mentre la lomitapide ha dimostrato di essere molto efficace e sicura così come confermato dai dati del registro LOWER a 5 anni di follow-up (11). Lo studio di fase 3, in doppio cieco ELIPSE HoFH, ha arruolato 65 pazienti affetti da HoFH, randomizzati (2:1) per ricevere evinacumab o placebo (un'infusione ogni 4 settimane) con lo scopo di valutare la variazione percentuale dei livelli di colesterolo LDL rispetto al baseline. Dopo 24 settimane di studio, i livelli di LDL-C si sono ridotti del 47,1% nel gruppo evinacumab rispetto al gruppo placebo sia nei pazienti con attività recettoriale nulla (-43,1%) che in quelli con attività recettoriale

residua (-49,1%) (7). Evinacumab (EVKE-EZA™ - Regeneron Pharmaceuticals) è stato recentemente approvato negli USA per il trattamento della HoFH (a partire dai 12 anni di età), dell'ipercolesterolemia refrattaria e dell'ipertrigliceridemia severa in aggiunta agli agenti ipolipemizzanti tradizionali ed ha ottenuto un ampio consenso anche in Europa e a giugno 2021 è stato approvato (8). Sono in fase di sviluppo anche strategie di silenziamento genico anti-ANGPTL3 quali l'oligonucleotide antisense e small-interfering ribonucleic acid (siRNA) (9).

In epoca COVID-19, merita un breve cenno la maggiore suscettibilità dei pazienti HoFH con pre-esistente ASCVD a sviluppare una malattia severa e ad avere una prognosi poco favorevole in corso di infezione da Sars-Cov-2 (10). Ci sono evidenze per le quali l'ingresso del virus Sars-Cov-2 nelle cellule dell'ospite tramite il recettore ACE2 venga accelerato in presenza di elevati livelli di colesterolemia e di Lp(a). I pazienti affetti da HoFH sono caratterizzati da uno stato infiammatorio sistemico nonostante il trattamento ipolipemizzante che li predispone ad un alto rischio di eventi aterotrombotici durante l'infezione virale (10). Ad ogni modo ad oggi mancano dati epidemiologici sulla severità dell'infezione da Sars-Cov-2 e sulla frequenza di eventi cardiovascolari nei pazienti HoFH durante la pandemia COVID-19. Ciò che resta più importante è che le terapie ipolipemizzanti, includenti anche quelle ospedaliere come la LDL-aferesi, debbano essere incoraggiate ed intensificate al fine di mitigare la disfunzione endoteliale ed il rischio di complicanze cardiovascolari da COVID-19 in questi pazienti ad alto rischio (10).

## ■ BIBLIOGRAFIA

1. Nohara A, Tada H, Ogura M, Okazaki S, Ono K, Shimano H, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2021; 28.
2. Bertolini S, Calandra S, Arca M, Averna M, Catapano AL, Tarugi P. Italian Study Group of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Homozygous familial hypercholesterolemia in

- Italy: Clinical and molecular features. *Atherosclerosis*. 2020; 312: 72-78.
3. Zhang R, Xie J, Zhou J, Xu L, Pan Y, Qu Y, et al. Supravalvular aortic stenosis and the risk of premature death among patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2021; 145: 58-63.
4. Wu Y, Jiang L, Zhang H, Cheng S, Wen W, Xu L. et al. Integrated analysis of microRNA and mRNA expression profiles in homozygous familial hypercholesterolemia patients and validation of atherosclerosis associated critical regulatory network. *Genomics*. 2021; 113: 2572-2582.
5. Reeskamp LF, Nurmohamed NS, Bom MJ, Planken RN, Driessen RS, van Diemen PA et al. Marked plaque regression in homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2021; 327: 13-17.
6. Tomlinson B, Patil NG, Fok M, Wai Kei Lam C. Role of PCSK9 Inhibitors in Patients with Familial Hypercholesterolemia. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021; 36: 279-295.
7. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P. et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020; 383: 711-720.
8. Markham A. Evinacumab: first approval. 2021; 81: 1101-1105.
9. Mohamed F, Botha TC, Raal FJ. Inhibition of angiopoietin-like 3 for the management of severe hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol*. 2021. doi: 10.1097/MOL.0000000000000755. Online ahead of print.
10. Vuorio A, Raal F, Kaste M, Kovanen PT. Familial hypercholesterolemia and COVID-19: a two-hit scenario for endothelial dysfunction amenable to treatment. *Atherosclerosis*. 2021; 320: 53-60.
11. Underberg JA, Cannon CP, Larrey D, Makris L, Blom D, Phillips H. Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER). *J Clin Lipidol*. 2020; 14(6): 807-817.

# Confronto tra esperti: analisi di una survey sulla HoFH

## Report dell'incontro del 25 giugno 2021

Board Editoriale

### 1 Quali dei seguenti genotipi possono essere associati ad un quadro fenotipico da FH omozigote: (doppi eterozigoti e ARH)

|                                                                                                 |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| - I soggetti omozigoti semplici (veri)                                                          | 0%  |
| - I soggetti omozigoti semplici ed i soggetti eterozigoti composti                              | 0%  |
| - I soggetti omozigoti semplici, i soggetti eterozigoti composti ed i doppi eterozigoti         | 11% |
| - I soggetti omozigoti semplici, i soggetti eterozigoti composti, i doppi eterozigoti e gli ARH | 89% |

**Commento:** La maggioranza degli esperti concorda sui genotipi associati.

### 2 Chi sono i pazienti con Ipercolesterolemia Severa? (SCELTA MULTIPLA)

|                                                                                                              |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| - Pazienti con ipercolesterolemie familiari (FH)                                                             | 25% |
| - Pazienti con LDL-C >190 mg/dl o FH con precedenti manifestazioni cardiovascolari di natura aterosclerotica | 40% |
| - Pazienti con LDL-C >190 mg/dl o FH con aterosclerosi subclinica avanzata                                   | 50% |
| - pazienti con LDL-C >190 mg/dl                                                                              | 40% |

**Commento:** La definizione proposta di ipercolesterolemia severa è basata essenzialmente sul cut-off di LDL-C.

### 3 Come comportarsi in caso di pazienti con diagnosi genetica di eterozigosi semplice, livelli di LDL-C >300 che rimangono elevati nonostante terapia con PCSK9i? (SCELTA MULTIPLA)

|                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------|-----|
| - Rivalutazione della diagnosi genetica, se pre NGS         | 81% |
| - Ricerca di conferma clinica suggestiva per quadro di HoFH | 43% |
| - Aggiungere Aferesi alla terapia già in atto               | 19% |
| - Valutare l'opzione di utilizzare lomitapide               | 57% |

**Commento:** Prima di prendere qualunque decisione terapeutica è utile controllare la corretta architettura genetica mediante NGS. Tuttavia, se il paziente con eterozigosi semplice è già in terapia con iPCSK9 e nonostante ciò mantiene livelli di LDL-C  $\geq 300$  mg/dl, rientrerebbe nella diagnosi fenotipica di HoFH e pertanto potrebbe giovare della terapia addizionale con aferesi e/o lomitapide.

**4 Se non trattato adeguatamente, rispetto alla popolazione generale italiana il paziente HoFH presenta un'aspettativa di vita pari a:**

|           |     |
|-----------|-----|
| - 20 anni | 42% |
| - 35 anni | 50% |
| - 50 anni | 8%  |
| - 70 anni | 0%  |

**Commento:** Correttamente la maggioranza degli esperti concorda sulla riduzione dell'aspettativa di vita (prime tre decadi) per i pazienti HoFH non trattati.

**5 Alla luce delle raccomandazioni più recenti delle linee guida sulle dislipidemie il target terapeutico per i pazienti HoFH dovrebbe essere:**

|                                                                                                     |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| - Una riduzione dei livelli di LDL-colesterolo < di 55 mg/dl<br>+ 50% riduzione di LDL-C dal basale | 55% |
| - Una riduzione dei livelli di LDL-colesterolo < di 70 mg/dl<br>+ 50% riduzione di LDL-C dal basale | 30% |
| - Una riduzione dei livelli di LDL-colesterolo < di 100 mg/dl                                       | 15% |
| - Una riduzione dei livelli di LDL-colesterolo < di 130 mg/dl                                       | 0%  |

**Commento:** Le risposte della maggioranza degli esperti confermano che i pazienti HoFH vanno considerati ad altissimo rischio cardiovascolare e probabilmente non andrebbe fatta la distinzione tra prevenzione primaria e prevenzione secondaria. Il goal per LDL-C dovrebbe essere il più basso possibile.

**6 Nei pazienti con HoFH e con attività recettoriale residua (HoFH-RD) quale potrebbe essere la percentuale di efficacia alla terapia con inibitori PCSK9?**

|       |     |
|-------|-----|
| - 5%  | 0%  |
| - 10% | 21% |
| - 30% | 79% |
| - 50% | 0%  |

**Commento:** Sulla base della pratica clinica, la maggioranza degli esperti concorda su una riduzione di circa il 30%.

**7 Nei pazienti HoFH e con attività recettoriale residua quale potrebbe essere l'utilizzo ottimale di lomitapide e dei PCSK9-i (SCELTA MULTIPLA)**

|                                        |     |
|----------------------------------------|-----|
| - PCSK9-i e lomitapide in associazione | 48% |
| - PCSK9-i prima di lomitapide          | 52% |
| - Lomitapide prima dei PCSK9-i         | 10% |
| - Solo lomitapide                      | 5%  |

**Commento:** La decisione clinica in pazienti con una malattia così severa come la HoFH deve essere basata sul beneficio clinico piuttosto che su considerazioni economiche. Sarebbe auspicabile l'aggiunta di iPCSK9 o di lomitapide, qualora la terapia standard di combinazione e/o l'afèresi non riescono a raggiungere il goal terapeutico. (rif SISA (Giornale Italiano di Aterosclerosi 2016 Suppl 2) La lomitapide dovrebbe essere considerata la prima scelta nei casi di FH omozigote con livelli di C-LDL particolarmente elevati, nei quali si può presumere un difetto genetico più grave ed un'attività recettoriale residua minore o nulla.



**8 Nei pazienti HoFH quali vantaggi ci possiamo maggiormente aspettare dall'associazione tra l'aferesi lipoproteica e lomitapide?**

|                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------|-----|
| - Un aumento dell'intervallo tra sessioni di aferesi                         | 19% |
| - La possibile sospensione dell'aferesi                                      | 71% |
| - La riduzione delle escursioni di LDL-C prima e dopo le sessioni di aferesi | 10% |
| - Una riduzione del dosaggio di lomitapide                                   | 0%  |

**Commento:** *L'esperienza che deriva dai trials e dai dati di "real world" è concorde con le risposte della stragrande maggioranza degli esperti.*

**9 Quali problemi pensi possano presentarsi durante la terapia con lomitapide nei pazienti con HoFH?**

|                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|
| - Una alterazione degli indici di funzionalità epatica                | 5%  |
| - Un aumento del grasso epatico (steatosi)                            | 41% |
| - Una scarsa aderenza del paziente delle indicazioni dietetiche       | 0%  |
| - L'insorgenza di effetti collaterali gastrointestinali (gestione AE) | 55% |

**Commento:** *Le risposte dei clinici sono in linea con quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di lomitapide, e con i dati di "real world". Va comunque sottolineato che sono i disturbi gastrointestinali quelli percepiti maggiormente dal paziente.*

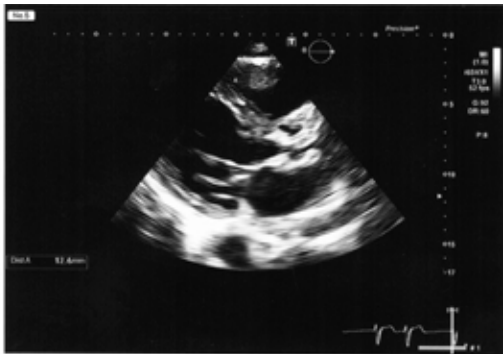
**10 Quali fattori pensi possano ridurre l'aderenza del paziente alla terapia?**

|                                                                                            |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| - Una scarsa adesione alle indicazioni del regime dietetico                                | 38% |
| - Difficoltà di approvvigionamento del farmaco da parte delle farmacie                     | 5%  |
| - La presenza di eventuali eventi avversi                                                  | 52% |
| - Difficoltà da parte del medico a mantenere un monitoraggio clinico regolare del paziente | 5%  |

**Commento:** *Come atteso, le risposte degli esperti riflettono la pratica clinica anche se in alcune realtà possono avere un ruolo gli aspetti logistici.*



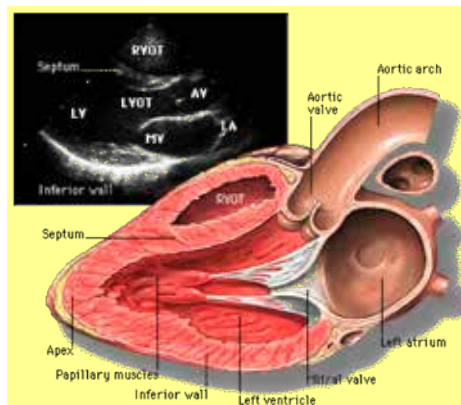
# La stenosi aortica: uno sguardo ecocardiografico



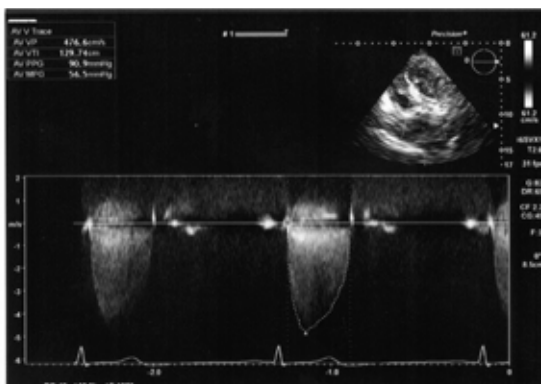
**FIGURA 1** • Finestra parasternale, proiezione longitudinale standard.



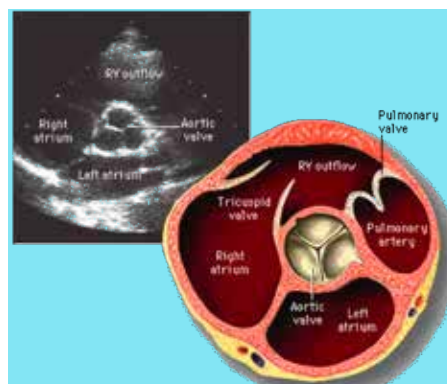
**FIGURA 2** • Finestra parasternale, proiezione trasversale a livello dei grossi vasi.



**FIGURA 3** • Rappresentazione grafica proiezione longitudinale standard.



**FIGURA 4** • Flusso aortico.



**FIGURA 5** • Piano valvolare aortico.



# Lojuxta<sup>®</sup> ▼

## (lomitapide) capsule

### RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lojuxta 5 mg capsule rigide

Lojuxta 10 mg capsule rigide

Lojuxta 20 mg capsule rigide

Lojuxta 30 mg capsule rigide

Lojuxta 40 mg capsule rigide

Lojuxta 60 mg capsule rigide

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lojuxta 5 mg capsule rigide. Ogni capsula rigida contiene lomitapide mesilato equivalente a 5 mg di lomitapide. *Eccipiente con effetti noti* Ogni capsula rigida contiene 70,12 mg di lattosio (come monoidrato) (vedere paragrafo 4.4). Lojuxta 10 mg capsule rigide. Ogni capsula rigida contiene lomitapide mesilato equivalente a 10 mg di lomitapide. *Eccipiente con effetti noti* Ogni capsula rigida contiene 140,23 mg di lattosio (come monoidrato) (vedere paragrafo 4.4). Lojuxta 20 mg capsule rigide. Ogni capsula rigida contiene lomitapide mesilato equivalente a 20 mg di lomitapide. *Eccipiente con effetti noti* Ogni capsula rigida contiene 129,89 mg di lattosio (come monoidrato) (vedere paragrafo 4.4). Lojuxta 30 mg capsule rigide. Ogni capsula rigida contiene lomitapide mesilato equivalente a 30 mg di lomitapide. *Eccipiente con effetti noti* Ogni capsula rigida contiene 194,84 mg di lattosio (come monoidrato) (vedere paragrafo 4.4). Lojuxta 40 mg capsule rigide. Ogni capsula rigida contiene lomitapide mesilato equivalente a 40 mg di lomitapide. *Eccipiente con effetti noti* Ogni capsula rigida contiene 259,79 mg di lattosio (come monoidrato) (vedere paragrafo 4.4). Lojuxta 60 mg capsule rigide. Ogni capsula rigida contiene lomitapide mesilato equivalente a 60 mg di lomitapide. *Eccipiente con effetti noti* Ogni capsula rigida contiene 389,68 mg di lattosio (come monoidrato) (vedere paragrafo 4.4). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Lojuxta 5 mg capsule rigide. La capsula è rigida con testa arancione/corpo arancione, lunga 19,4 mm, sul cui corpo è stampato "5 mg" e sulla cui testa è stampato "A733" in inchiostro nero. Lojuxta 10 mg capsule rigide. La capsula è rigida con testa arancione/corpo bianco, lunga 19,4 mm sul cui corpo è stampato "10 mg" e sulla cui testa è stampato "A733" in inchiostro nero. Lojuxta 20 mg capsule rigide. La capsula è rigida con testa bianca corpo bianco lunga 19,4 mm sul cui corpo è stampato "20 mg" e sulla cui testa è stampato "A733" in inchiostro nero. Lojuxta 30 mg capsule rigide. La capsula è rigida con testa arancione/corpo giallo lunga 19,4 mm sul cui corpo è stampato "30 mg" e sulla cui testa è stampato "A733" in inchiostro nero. Lojuxta 40 mg capsule rigide. La capsula è rigida con testa gialla/corpo bianco lunga 19,4 mm sul cui corpo è stampato "40 mg" e sulla cui testa è stampato "A733" in inchiostro nero. Lojuxta 60 mg capsule rigide. La capsula è rigida con testa gialla/corpo giallo lunga 19,4 mm sul cui corpo è stampato "60 mg" e sulla cui testa è stampato "A733" in inchiostro nero.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Lojuxta è indicato come adiuvante di una dieta a basso tenore di grassi e di altri medicinali ipolipemizzanti con o senza aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) in pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH).

Quando possibile, deve essere ottenuta una conferma genetica di HoFH. È necessario escludere altre forme di iperlipoproteinemia e cause secondarie di ipercolesterolemia (ad es. sindrome nefrosica, ipotiroidismo).

##### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Lojuxta deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nel trattamento dei disturbi del metabolismo lipidico.

##### Posologia

La dose iniziale raccomandata è di 5 mg una volta al giorno. Dopo 2 settimane, se la sicurezza e la tollerabilità sono accettabili, è possibile aumentare la dose a 10 mg e quindi, a intervalli di almeno 4 settimane, a 20 mg, 40 mg e fino alla massima dose raccomandata di 60 mg (vedere paragrafo 4.8).

La dose deve essere aumentata gradualmente per ridurre al minimo l'incidenza e la gravità di reazioni avverse gastrointestinali e l'aumento delle aminotransferasi.

La somministrazione con il cibo può aumentare l'esposizione a lomitapide. Dovrebbe essere assunto a stomaco vuoto, almeno 2 ore dopo il pasto serale poiché il contenuto di grassi di un pasto recente può influire negativamente sulla tollerabilità gastrointestinale.

La comparsa e la gravità di reazioni avverse gastrointestinali associate all'uso di Lojuxta diminuiscono in presenza di una dieta a basso tenore di grassi. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono seguire una dieta in cui meno del 20% dell'energia sia fornita dai grassi, dieta che deve essere proseguita durante tutto il trattamento. Devono essere fornite consulenze alimentari.

I pazienti devono evitare il consumo di succo di pompelmo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Per i pazienti che assumono una dose di mantenimento stabile di Lojuxta e sono in trattamento con atorvastatina:

- Separare le dosi dei medicinali di 12 ore.

o

- Dimezzare la dose di Lojuxta.

I pazienti che assumono 5 mg devono continuare ad assumere la dose di 5 mg.

In base alla risposta del colesterolo LDL e alla sicurezza/tollerabilità può quindi essere considerato un attento aumento o diminuzione graduale della dose.

Quando viene interrotta l'assunzione di atorvastatina, la dose di Lojuxta deve essere aumentata gradualmente in base alla risposta del colesterolo LDL e alla sicurezza/tollerabilità.

Per i pazienti che assumono una dose stabile di mantenimento di Lojuxta e in trattamento con qualsiasi altro inibitore debole del CYP3A4, separare la dose dei medicinali (di Lojuxta e dell'inibitore debole del CYP3A4) di 12 ore.

Si consideri di limitare la dose massima di Lojuxta in base alla risposta desiderata del colesterolo LDL.

Prestare ulteriore attenzione se si somministra più di un debole inibitore del CYP3A4 insieme a Lojuxta.

Poiché in studi clinici sono state osservate riduzioni dei livelli di acidi grassi essenziali e di vitamina E, i pazienti devono assumere quotidianamente integratori alimentari che forniscano 400 UI di vitamina E e approssimativamente 200 mg di acido linoleico, 110 mg di acido eicosapentaenoico (EPA), 210 mg di acido alfa linolenico (ALA) e 80 mg di acido docosaesaenoico (DHA) al giorno, durante tutto il trattamento con Lojuxta.

## Popolazioni particolari

### Popolazione anziana

Vi sono esperienze limitate sull'uso di lomitapide in pazienti di età pari o superiore a 65 anni. In questi pazienti si deve quindi prestare particolare attenzione. Poiché il regime di dose raccomandato prevede di iniziare dall'estremità inferiore dell'intervallo di dose e di aumentare gradualmente in base alla tollerabilità individuale del paziente, non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani.

### Compromissione epatica

Lomitapide è controindicato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa, inclusi i pazienti con test di funzionalità epatica anormali e persistenti non spiegati (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

I pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) non devono superare i 40 mg al giorno.

### Compromissione renale

I pazienti con malattia renale in stadio terminale sottoposti a dialisi non devono superare i 40 mg al giorno (vedere paragrafo 5.2).

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di lomitapide nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite per cui l'uso di questo medicinale nei bambini non è raccomandato. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

## 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con compromissione epatica moderata o severa e pazienti con test di funzionalità epatica anormali e persistenti non spiegati. (vedere paragrafo 4.2).
- Pazienti con malattia intestinale significativa o cronica nota, come malattia intestinale infiammatoria o malassorbimento.
- Co-somministrazione >40 mg di simvastatina (vedere paragrafo 4.5).
- Uso concomitante di Lojuxta con inibitori forti o moderati del citocromo P450 (CYP) 3A4 (ad es. azoli antimicotici come itraconazolo, fluconazolo, ketoconazolo, voriconazolo, posaconazolo; antibiotici macrolidi come eritromicina o claritromicina; antibiotici chetolidi come telitromicina; inibitori della proteasi dell'HIV; i calcio-antagonisti diltiazem e verapamil e l'antiaritmico dronedarone [vedere paragrafo 4.5]).
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

### Anomalie degli enzimi epatici e monitoraggio epatico

Lomitapide può causare aumenti degli enzimi epatici, alanina aminotransferasi [ALT] e aspartato aminotransferasi [AST], e steatosi epatica (vedere paragrafo 5.1). Non vi sono stati aumenti concomitanti o successivi di rilevanza clinica della bilirubina sierica, dell'INR (rapporto internazionale normalizzato) o della fosfatasi alcalina. Non è noto in quale misura la steatosi epatica associata a lomitapide promuova l'aumento delle aminotransferasi. Le variazioni degli enzimi epatici possono verificarsi in qualsiasi momento nel corso della terapia, ma con maggiore frequenza durante la fase di aumento della dose.

Sebbene non siano stati segnalati casi di disfunzione epatica (aumento delle aminotransferasi con aumento della bilirubina o del rapporto internazionale normalizzato [INR]) o di insufficienza epatica, vi sono timori che lomitapide possa indurre steatoepatite, che può progredire dopo alcuni anni in cirrosi. È improbabile che gli studi clinici a supporto della sicurezza e dell'efficacia di lomitapide in pazienti affetti da HoFH abbiano rilevato questo esito avverso a causa della loro dimensione e durata.

### Monitoraggio dei test di funzionalità epatica

Prima di iniziare il trattamento con Lojuxta si devono misurare ALT, AST, fosfatasi alcalina, bilirubina totale, gamma-glutamyl transferasi (gamma-GT) e albumina sierica. Il medicinale è controindicato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa e nei pazienti con test di funzionalità epatica anormali e persistenti non spiegati. Se i test relativi al fegato sono anormali al basale, si deve iniziare il trattamento con il medicinale dopo esami diagnostici appropriati da parte di uno specialista epatologo e dopo spiegazione e risoluzione delle anomalie basali.

Durante il primo anno, si devono eseguire test relativi al fegato (ALT e AST, almeno) prima di ciascun aumento della dose o una volta al mese, secondo cosa si verifica prima. Dopo il primo anno, si devono eseguire questi test almeno ogni 3 mesi e prima di ogni aumento della dose. Ridurre la dose di Lojuxta se si osservano aumenti delle aminotransferasi e interrompere il trattamento in caso di aumenti persistenti o clinicamente significativi (vedere la Tabella 1 per raccomandazioni specifiche).

Modifiche della dose in base all'aumento delle aminotransferasi epatiche

La Tabella 1 riassume le raccomandazioni relative all'adattamento posologico e al monitoraggio dei pazienti che sviluppano un aumento delle aminotransferasi durante la terapia con Lojuxta.

**Tabella 1: Adattamento posologico e monitoraggio dei pazienti che presentano un aumento delle aminotransferasi**

| ALT o AST                                   | Raccomandazioni sul trattamento e il monitoraggio*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ≥3x e <5x il limite superiore normale (ULN) | <ul style="list-style-type: none"><li>• Confermare l'aumento ripetendo la misurazione entro una settimana.</li><li>• Se l'aumento è confermato, ridurre la dose ed eseguire test aggiuntivi relativi al fegato se non sono già stati condotti (come fosfatasi alcalina, bilirubina totale e INR).</li><li>• Ripetere i test una volta alla settimana e interrompere la somministrazione se vi sono segni di funzionalità epatica anormale (aumento della bilirubina o dell'INR), se i livelli di aminotransferasi aumentano al di sopra di 5x ULN o se i livelli di aminotransferasi non scendono al di sotto di 3x ULN entro approssimativamente 4 settimane. Inviare a un epatologo per ulteriori esami diagnostici i pazienti con aumenti persistenti delle aminotransferasi 3x ULN.</li><li>• Se viene ripresa l'assunzione di Lojuxta dopo che i livelli di aminotransferasi sono scesi a 3x ULN, si consideri di ridurre la dose e di monitorare più frequentemente i test relativi al fegato.</li></ul> |
| ≥5x ULN                                     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Ridurre la dose ed eseguire test aggiuntivi relativi al fegato se non sono già stati condotti (come fosfatasi alcalina, bilirubina totale e INR). Se i livelli di aminotransferasi non scendono al di sotto di 3x ULN entro approssimativamente 4 settimane, inviare il paziente e a un epatologo per ulteriori esami diagnostici.</li><li>• Se viene ripresa l'assunzione di Lojuxta dopo che i livelli di aminotransferasi sono scesi a 3x ULN, ridurre la dose e monitorare più frequentemente i test relativi al fegato.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

\*Raccomandazioni basate su un ULN di approssimativamente 30-40 unità internazionali/L.

Se l'aumento delle aminotransferasi è accompagnato da sintomi clinici di danno epatico (come nausea, vomito, dolore addominale, febbre, ittero, letargia, sintomi simil-influenzali), aumenti della bilirubina  $\geq 2 \times$  ULN o malattia epatica attiva, interrompere il trattamento con Lojuxta e inviare il paziente a un epatologo per ulteriori esami diagnostici.

La reintroduzione del trattamento può essere presa in considerazione se si ritiene che i benefici superino i rischi associati alla potenziale malattia epatica.

#### Steatosi epatica e rischio di malattia epatica progressiva

Coerentemente al meccanismo d'azione di lomitapide, la maggior parte dei pazienti trattati presenta aumenti del contenuto epatico di grassi. In uno studio in aperto di fase III, 18 pazienti su 23 affetti da HoFH hanno sviluppato steatosi epatica (grasso epatico  $> 5,56\%$ ) misurata mediante spettroscopia con risonanza magnetica nucleare (MRS) (vedere paragrafo 5.1). L'aumento mediano assoluto del grasso epatico è stato del 6% sia dopo 26 sia dopo 78 settimane di trattamento, rispetto all'1% al basale, misurato mediante MRS. La steatosi epatica è un fattore di rischio della malattia epatica progressiva che include steatoepatite e cirrosi. Le conseguenze a lungo termine della steatosi epatica associata al trattamento con lomitapide sono sconosciute. I dati clinici suggeriscono che l'accumulo epatico di grassi sia reversibile dopo interruzione del trattamento con Lojuxta ma non è noto se restino sequele istologiche, specialmente dopo l'uso a lungo termine.

#### Monitoraggio per la malattia epatica progressiva

Uno screening regolare della steatoepatite/fibrosi deve essere effettuato al basale e su base annuale mediante le seguenti valutazioni con diagnostica per immagini e biomarcatori:

- Diagnostica per immagini dell'elasticità tissutale, ad es. Fibroscan, ARFI (*acoustic radiation force impulse*) o elastografia a risonanza magnetica (RM)
- Gamma-GT e albumina sierica per rilevare possibili lesioni epatiche
- Almeno un marcatore per ciascuna delle seguenti categorie:
  - proteina C reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP), velocità di sedimentazione degli eritrociti (VES), frammento di CK-18, NashTest (infiammazione epatica)
  - test ELF (Enhanced Liver Fibrosis), fibrometro, rapporto AST/ALT, punteggio Fib-4, Fibrotest (fibrosi epatica)

Per l'esecuzione di questi test e la loro interpretazione è necessaria la collaborazione tra il medico e lo specialista epatologo. Per i pazienti che presentano risultati che suggeriscono la presenza di steatoepatite o fibrosi deve essere presa in considerazione l'esecuzione di una biopsia epatica.

Se un paziente presenta una steatoepatite o una fibrosi comprovata da biopsia, il rapporto rischi-benefici deve essere rivalutato e, se necessario, il trattamento deve essere interrotto.

#### Disidratazione

Fra i pazienti trattati con lomitapide sono stati segnalati casi post-marketing di disidratazione e ricovero ospedaliero. È necessario avvertire i pazienti trattati con lomitapide del potenziale rischio di disidratazione legato a reazioni avverse a carico dell'apparato gastrointestinale e adottare misure precauzionali per evitare la deplezione di liquidi.

#### Uso concomitante di inibitori del CYP3A4

Lomitapide è un substrato sensibile al metabolismo del CYP3A4. Gli inibitori del CYP3A4 aumentano l'esposizione a lomitapide, e gli inibitori forti aumentano tale esposizione all'incirca di 27 volte. L'uso concomitante di inibitori forti o moderati del CYP3A4 e di Lojuxta è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Negli studi clinici su lomitapide, un paziente affetto da HoFH ha sviluppato un aumento marcato delle aminotransferasi (ALT  $24 \times$  ULN, AST  $13 \times$  ULN) nei giorni successivi all'avvio di un trattamento con il forte inibitore del CYP3A4 claritromicina. Se il trattamento con inibitori moderati o forti del CYP3A4 non può essere evitato, l'assunzione di Lojuxta deve essere interrotta.

Si si aspetta un aumento dell'esposizione a lomitapide durante la somministrazione contemporanea di inibitori deboli del CYP3A4. In caso di somministrazione con atorvastatina, la dose di Lojuxta deve essere assunta a distanza di 12 ore o dimezzata (vedere paragrafo 4.2). La dose di Lojuxta deve essere somministrata a distanza di 12 ore da qualsiasi altro inibitore debole del CYP3A4.

#### Uso concomitante di induttori del CYP3A4

Si si aspetta che i medicinali che inducono il CYP3A4 aumentino la velocità e l'entità del metabolismo di lomitapide. Gli induttori del CYP3A4 esercitano il loro effetto in modo dipendente dal tempo e possono impiegare almeno 2 settimane a raggiungere l'effetto massimo dopo la loro introduzione. Viceversa, al momento dell'interruzione, l'induzione del CYP3A4 può impiegare almeno 2 settimane per diminuire.

Si si aspetta che la co-somministrazione di un induttore del CYP3A4 riduca l'effetto di lomitapide. Qualsiasi impatto sull'efficacia è probabilmente variabile. Quando si somministrano insieme induttori del CYP3A4 (come aminoglutetimide, nafcillina, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, fenobarbital, rifampina, carbamazepina, pioglitazone, glucocorticoidi, modafinil e fenitoina) e Lojuxta, si deve prendere in considerazione la possibilità di interazioni farmaco-farmaco che influenzano l'efficacia. L'uso dell'iperico insieme a Lojuxta deve essere evitato.

Se si prevede un uso cronico dell'induttore del CYP3A4, si raccomanda di aumentare la frequenza della valutazione del colesterolo LDL durante l'uso concomitante e di aumentare la dose di Lojuxta per garantire il mantenimento del livello desiderato di efficacia. Alla sospensione dell'induttore del CYP3A4, deve essere presa in considerazione la possibilità di aumento dell'esposizione e può essere necessario ridurre la dose di Lojuxta.

#### Uso concomitante di inibitori della HMG-CoA reduttasi ("statine")

Lomitapide aumenta le concentrazioni plasmatiche delle statine. I pazienti che ricevono Lojuxta come terapia aggiuntiva a una statina devono essere monitorati per eventuali eventi indesiderati associati all'uso di dosi elevate di statine. Le statine causano occasionalmente miopatia. In rari casi, la miopatia può assumere la forma di rhabdomiolisi con o senza insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria, e provocare la morte. Tutti i pazienti che assumono lomitapide oltre a una statina devono essere avvisati dei possibili maggiori rischi di miopatia e motivati a segnalare immediatamente eventuali dolori, sensibilità o debolezze muscolari inspiegate. Dosi di simvastatina  $> 40$  mg non devono essere usate insieme a Lojuxta (vedere paragrafo 4.3).

#### Succo di pompelmo

Il succo di pompelmo deve essere eliminato dalla dieta quando i pazienti sono trattati con Lojuxta.

#### Rischio di anticoagulazione sovraterapeutica o sottoterapeutica con anticoagulanti a base di cumarina

Lomitapide aumenta le concentrazioni plasmatiche di warfarin. Aumenti della dose di Lojuxta possono causare un'anticoagulazione sovraterapeutica e riduzioni della dose possono causare un'anticoagulazione sottoterapeutica. La difficoltà di controllare l'INR ha contribuito all'interruzione precoce dello studio di fase III per uno dei cinque pazienti che assumevano in concomitanza warfarin. I pazienti che assumono warfarin devono essere sottoposti a un monitoraggio regolare dell'INR, specialmente dopo eventuali variazioni della dose di Lojuxta. La dose di warfarin deve essere aggiustata se indicato clinicamente.

#### Assunzione di alcol

L'alcol può aumentare i livelli di grasso epatico e indurre o esacerbare danni epatici. Nello studio di fase III, 3 pazienti su 4 con aumenti dell'ALT  $> 5 \times$  ULN hanno riferito un consumo di alcol superiore ai limiti raccomandati nel protocollo. L'assunzione di alcol durante il trattamento con lomitapide non è raccomandata.

#### Agenti epatotossici

Si deve prestare attenzione quando Lojuxta è usato insieme ad altri medicinali noti per avere un potenziale effetto epatotossico, come isotretinoina, amiodarone, paracetamolo ( $> 4$  g/giorno per  $\geq 3$  giorni/settimana), metotrexato, tetracicline e tamoxifene. L'effetto della somministrazione concomitante di lomitapide con altri medicinali epatotossici è sconosciuto. Può essere giustificato un monitoraggio più frequente dei test relativi al fegato.

#### Ridotto assorbimento di vitamine liposolubili e acidi grassi sierici

Poiché il suo meccanismo d'azione si esplica nell'intestino tenue, lomitapide può ridurre l'assorbimento di sostanze nutritive liposolubili. Nello studio di fase III, ai pazienti sono stati forniti integratori alimentari di vitamina E, acido linoleico, ALA, EPA e DHA. In questo studio, i livelli mediani nel siero di vitamina E, ALA, acido linoleico, EPA, DHA e acido arachidonico si sono ridotti dal basale alla settimana 26 ma sono rimasti al di sopra del limite inferiore dell'intervallo di riferimento. Non sono state osservate conseguenze cliniche avverse di queste riduzioni in caso di trattamento con lomitapide di una durata fino a 78 settimane. I pazienti trattati con Lojuxta devono assumere integratori alimentari che contengano 400 unità internazionali di vitamina E e approssimativamente 200 mg di acido linoleico, 210 mg di ALA, 110 mg di EPA e

80 mg di DHA.

Misure contraccettive nelle donne in età fertile

Prima di iniziare il trattamento in donne in età fertile, devono essere forniti consigli appropriati su metodi contraccettivi efficaci e deve essere iniziata una contraccezione efficace. Le pazienti che assumono contraccettivi orali a base di estrogeni devono essere avvisate di una possibile riduzione dell'efficacia dovuta a diarrea e/o vomito (vedere paragrafo 4.5). I contraccettivi orali contenenti estrogeni sono deboli inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.2).

Alle pazienti deve essere consigliato di contattare immediatamente il proprio medico e di interrompere l'assunzione di Lojuxta in caso di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Lattosio

Lojuxta contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Effetti di altri medicinali su lomitapide e altre forme d'interazione

**Tabella 2: Interazioni tra Lojuxta e altri medicinali ed altre forme d'interazione**

| Medicinali           | Effetti sui livelli di lomitapide                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con Lojuxta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inibitori del CYP3A4 | <p>Quando lomitapide 60 mg è stato somministrato insieme a ketoconazolo 200 mg due volte al giorno, un inibitore forte del CYP3A4, l'AUC di lomitapide è aumentata di circa 27 volte e la <math>C_{max}</math> è aumentata di circa 15 volte.</p> <p>Le interazioni tra inibitori moderati del CYP3A4 e lomitapide non sono state studiate.</p> <p>Gli inibitori moderati del CYP3A4 dovrebbero avere un impatto sostanziale sulla farmacocinetica di lomitapide. L'uso concomitante di inibitori moderati del CYP3A4 dovrebbe aumentare l'esposizione a lomitapide di 4-10 volte in base ai risultati dello studio con l'inibitore forte del CYP3A4 ketoconazolo e ai dati storici sulla sonda modello del CYP3A4 midazolam.</p> <p>Quando assunti in contemporanea, gli inibitori deboli del CYP3A4 dovrebbero aumentare l'esposizione a lomitapide</p> <p>Quando lomitapide 20 mg è stato somministrato in contemporanea all'atorvastatina, un inibitore debole del CYP3A4, l'AUC e la <math>C_{max}</math> di lomitapide è aumentata di circa 2 volte.</p> <p>Quando la dose di lomitapide è stata assunta a distanza di 12 ore dall'atorvastatina, non è stato osservato un aumento clinicamente significativo all'esposizione di lomitapide.</p> <p>Quando lomitapide 20 mg è stato somministrato in contemporanea o a distanza di 12 ore da etinilestradiolo/norgestimato, un inibitore debole del CYP3A4, non è stato osservato un aumento clinicamente significativo all'esposizione di lomitapide.</p> | <p>L'uso di inibitori forti o moderati del CYP3A4 è controindicato insieme a Lojuxta. Se il trattamento con azoli antimicotici (itraconazolo, ketoconazolo, fluconazolo, voriconazolo, posaconazolo), l'antiaritmico dronedarone, gli antibiotici macrolidi (eritromicina, claritromicina), gli antibiotici chetolidi (telitromicina), gli inibitori della proteasi dell'HIV, i calcio-antagonisti diltiazem e verapamil non è evitabile, la terapia con Lojuxta deve essere sospesa durante tale trattamento (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).</p> <p>Il succo di pompelmo è un inibitore moderato del CYP3A4 e si prevede che aumenti sostanzialmente l'esposizione a lomitapide. I pazienti che assumono Lojuxta devono evitare il consumo di succo di pompelmo.</p> <p>In caso di somministrazione con atorvastatina, la dose di Lojuxta deve essere assunta a distanza di 12 ore o dimezzata (vedere paragrafo 4.2). La dose di Lojuxta deve essere assunta a distanza di 12 ore da qualsiasi altro inibitore debole del CYP3A4. Esempi di inibitori deboli del CYP3A4 includono: alprazolam, amiodarone, amlodipina, atorvastatina, azitromicina, bicalutamide, cilostazolo, cimetidina, ciclosporina, clotrimazolo, fluoxetina, fluvoxamina, fosaprepitant, ginkgo, idraste, isoniazide, ivacaftor, lacidipina, lapatinib, linagliptin, nilotinib, contraccettivi orali contenenti estrogeni, pazopanib, olio essenziale di menta piperita, propiverina, ranitidina, ranolazina, roxitromicina, arancia amara, tacrolimus, ticagrelor e tolvaptan. Questo elenco non è esaustivo e i prescrittori devono verificare le informazioni sui medicinali da somministrare contemporaneamente a Lojuxta per evitare potenziali interazioni mediate dal CYP3A4.</p> <p>L'effetto della somministrazione di più di un inibitore debole del CYP3A4 non è stato testato ma si prevede che l'effetto sull'esposizione a lomitapide sia maggiore che in caso di co-somministrazione dei singoli inibitori con lomitapide.</p> <p>Prestare ulteriore attenzione se si somministra più di un inibitore debole del CYP3A4 insieme a Lojuxta.</p> |



| Medicinali                       | Effetti sui livelli di lomitapide                                                                                                                                                                                                                | Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con Lojuxta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Induttori del CYP3A4             | Ci si aspetta che i medicinali che inducono il CYP3A4 aumentino la velocità e l'entità del metabolismo di lomitapide.<br>Di conseguenza, questo può ridurre l'effetto di lomitapide. Qualsiasi impatto sull'efficacia è probabilmente variabile. | Quando si somministrano in contemporanea induttori del CYP3A4 (come aminoglutetimide, nafcillina, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, fenobarbital, rifampicina, carbamazepina, pioglitazone, iperico, glucocorticoidi, modafinil e fenitoina) e Lojuxta, si deve prendere in considerazione la possibilità di interazioni farmaco-farmaco che influenzano l'efficacia. Se si prevede un uso cronico dell'induttore del CYP3A4 si raccomanda di aumentare la frequenza della valutazione del colesterolo LDL durante tale uso concomitante e di aumentare la dose di Lojuxta per garantire il mantenimento del livello desiderato di efficacia. |
| Sequestranti degli acidi biliari | Non è stata testata l'interazione tra lomitapide e i sequestranti degli acidi biliari (resine come colesvelam e colestiramina).                                                                                                                  | Poiché i sequestranti degli acidi biliari possono interferire con l'assorbimento dei medicinali orali, i sequestranti degli acidi biliari devono essere assunti almeno 4 ore prima o almeno 4 ore dopo Lojuxta.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

#### Effetti di lomitapide su altri medicinali

**Inibitori della HMG-CoA reduttasi ("statine"):** Lomitapide aumenta le concentrazioni plasmatiche delle statine. Quando lomitapide 60 mg è stato somministrato allo stato stazionario prima di simvastatina 40 mg, l'AUC e la  $C_{max}$  della simvastatina acida sono aumentate rispettivamente del 68% e del 57%. Quando lomitapide 60 mg è stato somministrato allo stato stazionario prima di atorvastatina 20 mg, l'AUC e la  $C_{max}$  dell'atorvastatina acida sono aumentate rispettivamente del 52% e del 63%. Quando lomitapide 60 mg è stato somministrato allo stato stazionario prima di rosuvastatina 20 mg, la  $T_{max}$  di rosuvastatina è aumentata da 1 a 4 ore, l'AUC è aumentata del 32% e la sua  $C_{max}$  è rimasta invariata. Il rischio di miopatia associato a simvastatina è dipendente dalla dose. L'uso di Lojuxta è controindicato in pazienti trattati con dosi elevate di simvastatina (>40 mg) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

**Anticoagulanti cumarinici:** Quando lomitapide 60 mg è stato somministrato allo stato stazionario 6 giorni dopo warfarin 10 mg, l'INR è aumentato di 1,26 volte. Le AUC di R(+)-warfarin e S(-)-warfarin sono aumentate rispettivamente del 25% e del 30%. Le  $C_{max}$  di R(+)-warfarin e S(-)-warfarin sono aumentate rispettivamente del 14% e del 15%. Nei pazienti che assumono cumarine (come il warfarin) e Lojuxta contemporaneamente, l'INR deve essere determinato prima di iniziare la terapia con Lojuxta e monitorato regolarmente aggiustando il dosaggio delle cumarine secondo l'indicazione clinica (vedere paragrafo 4.4).

**Fenofibrato, niacina ed ezetimibe:** Quando lomitapide è stato somministrato allo stato stazionario prima di fenofibrato micronizzato 145 mg, niacina a rilascio prolungato 1.000 mg o ezetimibe 10 mg, non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sull'esposizione ad alcuno di questi medicinali. In caso di co-somministrazione con Lojuxta non sono necessari aggiustamenti della dose.

**Contraccettivi orali:** Quando lomitapide 50 mg è stato somministrato allo stato stazionario insieme a un contraccettivo orale a base di estrogeni, non è stato osservato alcun impatto clinicamente o statisticamente significativo sulla farmacocinetica dei componenti del contraccettivo orale (etinilestradiolo e 17-deacetil norgestimato, il metabolita del norgestimato). Lomitapide non dovrebbe influenzare direttamente l'efficacia dei contraccettivi orali a base di estrogeni, anche se diarrea e/o vomito possono ridurre l'assorbimento ormonale. In caso di diarrea e/o vomito protratto o grave di durata superiore a 2 giorni, devono essere utilizzate misure contraccettive supplementari per 7 giorni dopo la risoluzione dei sintomi.

**Substrati della P-gp:** Lomitapide inibisce la P-gp *in vitro* e può aumentare l'assorbimento dei substrati della P-gp. La co-somministrazione di Lojuxta con substrati della P-gp (come aliskiren, ambrisentan, colchicina, dabigatran etexilato, digossina, everolimus, fexofenadina, imatinib, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazolo, ranolazina, saxagliptin, sirolimus, sitagliptin, talinololo, tolvaptan, topotecan) può aumentare l'assorbimento dei substrati della P-gp. In caso di uso concomitante a Lojuxta, si deve prendere in considerazione la riduzione della dose del substrato della P-gp.

**Valutazione *in vitro* delle interazioni tra farmaci:** Lomitapide inibisce il CYP3A4. Lomitapide non induce i CYP 1A2, 3A4 o 2B6 e non inibisce i CYP 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1. Lomitapide non è un substrato della P-gp ma non inibisce la P-gp. Lomitapide non inibisce la proteina di resistenza del tumore mammario (BCRP).

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Uso nelle donne in età fertile

Prima di iniziare il trattamento in donne in età fertile, deve essere confermata l'assenza di gravidanza, devono essere forniti consigli appropriati su metodi contraccettivi efficaci e deve essere iniziata una contraccezione efficace. Le pazienti che assumono contraccettivi orali a base di estrogeni devono essere avvisate di una possibile riduzione dell'efficacia dovuta a diarrea e/o vomito. Misure contraccettive supplementari devono essere usate fino alla risoluzione dei sintomi (vedere paragrafo 4.5).

##### Gravidanza

Lojuxta è controindicato durante la gravidanza. Non esistono dati affidabili relativi al suo uso in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità per lo sviluppo (teratogenicità, embriotossicità, vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

##### Allattamento

Non è noto se lomitapide sia escreto nel latte materno. A causa dei potenziali effetti avversi osservati negli studi sugli animali con lomitapide (vedere paragrafo 5.3), deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con il medicinale, tenendo in considerazione l'importanza del medicinale per la madre.

##### Fertilità

Non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità di ratti di sesso maschile e femminile che avevano ricevuto lomitapide a esposizioni sistemiche (AUC) stimate da 4 a 5 volte superiori a quelle degli esseri umani alla massima dose raccomandata (vedere paragrafo 5.3).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lojuxta altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più gravi verificatesi durante il trattamento sono state anomalie delle aminotransferasi epatiche (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse più comuni sono state effetti gastrointestinali. Reazioni avverse gastrointestinali sono state riferite da 27 (93%) pazienti su 29 nello studio clinico di fase III. Diarrea si è verificata nel 79% dei pazienti, nausea nel 65%, dispepsia nel 38% e vomito nel 34%. Altre reazioni riferite da almeno il 20% dei pazienti includono dolore addominale, disagio addominale, distensione addominale, stipsi e flatulenza. Le reazioni avverse gastrointestinali si sono verificate più frequentemente durante la fase di aumento graduale della dose e si sono ridotte quando i pazienti si sono stabilizzati con la dose massima tollerata di lomitapide.

Reazioni avverse gastrointestinali di grave intensità sono state riferite da 6 (21%) pazienti su 29 nello studio clinico di fase III, tra le quali le più comuni sono state diarrea (4 pazienti, 14%), vomito (3 pazienti, 10%) e dolore, distensione e/o disagio addominale (2 pazienti, 7%). Le reazioni gastrointestinali hanno contribuito all'interruzione anticipata dallo studio per 4 (14%) pazienti.

Le reazioni avverse di grave intensità più comunemente riferite sono state diarrea (4 soggetti, 14%), vomito (3 pazienti, 10%), distensione addominale e aumento dell'ALT (2 soggetti ciascuna, 7%).

##### Tabella delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse è definita come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La Tabella 3 elenca le reazioni avverse riferite nei 35 pazienti trattati nello studio di fase II UP1001 e nello studio di fase III UP1002/AEGR-733-005 o nel suo studio di estensione AEGR-733-012.

Tabella 3: Frequenza delle reazioni avverse nei pazienti affetti da HoFH

| Classificazione per sistemi e organi                                     | Frequenza    | Reazione avversa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infezioni ed infestazioni                                                | Comune       | Gastroenterite                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione                              | Molto comune | Diminuzione dell'appetito                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                          | Non nota     | Disidratazione                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Patologie del sistema nervoso                                            | Comune       | Capogiri<br>Cefalea<br>Emicrania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Patologie gastrointestinali                                              | Molto comune | Diarrea<br>Nausea<br>Vomito<br>Disagio addominale<br>Dispepsia<br>Dolore addominale<br>Dolore all'addome superiore<br>Flatulenza<br>Distensione addominale<br>Stipsi                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                          | Comune       | Gastrite<br>Tenesmo rettale<br>Aerofagia<br>Urgenza alla defecazione<br>Eruttazione<br>Movimenti intestinali frequenti<br>Dilatazione gastrica<br>Disturbo gastrico<br>Reflusso gastroesofageo<br>Emorragia emorroidale<br>Rigurgito                                                                                                                                                        |
| Patologie epatobiliari                                                   | Comune       | Steatosi epatica<br>Epatotossicità<br>Epatomegalia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                          | Comune       | Ecchimosi<br>Papule<br>Rash eritematoso<br>Xantoma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                          | Non nota     | Alopecia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo        | Non nota     | Mialgia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Comune       | Stanchezza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Esami diagnostici                                                        | Molto comune | Aumento dell'alanina aminotransferasi<br>Aumento dell'aspartato aminotransferasi<br>Riduzione del peso                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                          | Comune       | Aumento del rapporto internazionale normalizzato<br>Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue<br>Riduzione del potassio nel sangue<br>Riduzione del carotene<br>Rapporto internazionale normalizzato anormale<br>Test di funzionalità epatica anormale<br>Allungamento del tempo di protrombina<br>Aumento delle transaminasi<br>Riduzione della vitamina E<br>Riduzione della vitamina K |



La Tabella 4 elenca tutte le reazioni avverse per i soggetti che hanno ricevuto lomitapide in monoterapia (n=291) in studi di fase II su soggetti con colesterolo LDL elevato (n=462).

**Tabella 4: Frequenza delle reazioni avverse in pazienti con colesterolo LDL elevato**

| Classificazione per sistemi e organi                                     | Frequenza    | Reazione avversa                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infezioni ed infestazioni                                                | Non comune   | Gastroenterite<br>Infezione gastrointestinale<br>Influenza<br>Nasofaringite<br>Sinusite                                                                                                                               |
| Patologie del sistema emolinfopoietico                                   | Non comune   | Anemia                                                                                                                                                                                                                |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione                              | Comune       | Diminuzione dell'appetito                                                                                                                                                                                             |
|                                                                          | Non comune   | Disidratazione<br>Aumento dell'appetito                                                                                                                                                                               |
| Patologie del sistema nervoso                                            | Non comune   | Parestesia<br>Sonnolenza                                                                                                                                                                                              |
| Patologie dell'occhio                                                    | Non comune   | Gonfiore agli occhi                                                                                                                                                                                                   |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto                                  | Non comune   | Vertigine                                                                                                                                                                                                             |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche                        | Non comune   | Lesione faringea<br>Gocciolamento retronasale                                                                                                                                                                         |
| Patologie gastrointestinali                                              | Molto comune | Diarrea<br>Nausea<br>Flatulenza                                                                                                                                                                                       |
|                                                                          | Comune       | Dolore all'addome superiore<br>Distensione addominale<br>Dolore addominale<br>Vomito<br>Disagio addominale<br>Dispepsia<br>Eruttazione<br>Dolore all'addome inferiore<br>Movimenti intestinali frequenti              |
|                                                                          | Non comune   | Secchezza delle fauci<br>Feci dure<br>Reflusso gastroesofageo<br>Sensibilità addominale<br>Disagio epigastrico<br>Dilatazione gastrica<br>Ematemesi<br>Emorragia gastrointestinale inferiore<br>Esofagite da reflusso |
| Patologie epatobiliari                                                   | Non comune   | Epatomegalia                                                                                                                                                                                                          |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                          | Non comune   | Vesciche<br>Pelle secca<br>Iperidrosi                                                                                                                                                                                 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo        | Comune       | Spasmi muscolari                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                          | Non comune   | Artralgia<br>Mialgia<br>Dolore alle estremità<br>Gonfiore alle articolazioni<br>Contrazioni muscolari                                                                                                                 |
| Patologie renali e urinarie                                              | Non comune   | Ematuria                                                                                                                                                                                                              |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Comune       | Stanchezza<br>Astenia                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                          | Non comune   | Dolore toracico<br>Brividi<br>Sazietà precoce<br>Disturbi dell'andatura<br>Malessere<br>Piressia                                                                                                                      |

| Classificazione per sistemi e organi | Frequenza  | Reazione avversa                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Esami diagnostici                    | Comune     | Aumento dell'alanina aminotransferasi<br>Aumento dell'aspartato aminotransferasi<br>Aumento degli enzimi epatici<br>Test di funzionalità epatica anormale<br>Riduzione della conta dei neutrofili<br>Riduzione della conta dei leucociti                                                          |
|                                      | Non comune | Riduzione del peso<br>Aumento della bilirubina nel sangue<br>Aumento della gamma-glutamilttransferasi<br>Aumento della percentuale di neutrofili<br>Proteine nelle urine<br>Allungamento del tempo di protrombina<br>Test di funzionalità polmonare anormale<br>Aumento della conta dei leucociti |

Segnalazione delle reazioni avverse sospette  
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

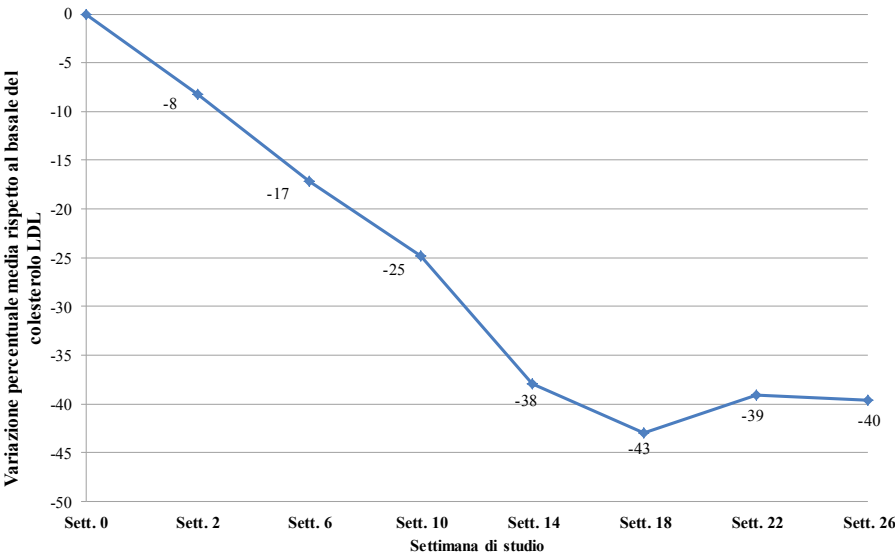
**4.9 Sovradosaggio**  
Non vi è alcun trattamento specifico in caso di sovradosaggio. In caso di sovradosaggio, effettuare un trattamento sintomatico del paziente e istituire misure di supporto secondo necessità. Eseguire gli esami per il monitoraggio della funzionalità epatica. È improbabile che l'emodialisi apporti un beneficio, dato il forte legame di lomitapide con le proteine. Nei roditori, dosi orali singole di lomitapide  $\geq 600$  volte la dose massima raccomandata per l'uomo (1 mg/kg) sono state ben tollerate. La dose massima somministrata a soggetti umani in studi clinici è stata 200 mg come dose singola; non vi sono state reazioni avverse.

**5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**  
**5.1 Proprietà farmacodinamiche**  
Categoria farmacoterapeutica: agenti farmacologici che modificano il profilo lipidico, altre sostanze modificatrici dei lipidi, codice ATC: C10AX12.  
Meccanismo d'azione

Lomitapide è un inibitore selettivo della proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi (MTP), una proteina intracellulare di trasporto dei lipidi che si trova nel lume del reticolo endoplasmatico ed è responsabile del legame e del movimento di molecole singole di lipidi attraverso le membrane. L'MTP svolge un ruolo nell'assemblaggio dell'apo B contenente lipoproteine nel fegato e nell'intestino. L'inibizione dell'MTP riduce la secrezione di lipoproteine e le concentrazioni circolanti di lipidi trasportati da lipoproteine, inclusi colesterolo e trigliceridi.

Efficacia e sicurezza clinica  
Uno studio in aperto a braccio singolo (UP1002/AEGR-733-005) ha valutato l'efficacia e la sicurezza di lomitapide co-somministrato con una dieta a basso contenuto di grassi e altre terapie ipolipemizzanti in pazienti adulti affetti da HoFH. Ai pazienti è stato chiesto di seguire una dieta a basso contenuto di grassi (<20% di calorie derivanti da grassi) e di mantenere le terapie ipolipemizzanti che assumevano all'ingresso nello studio, inclusa l'aferesi se applicabile, da 6 settimane prima del basale fino alla settimana 26. La dose di lomitapide è stata aumentata da 5 mg alla dose massima tollerata di 60 mg determinata per i singoli pazienti. Dopo la settimana 26, i pazienti hanno continuato ad assumere lomitapide per determinare gli effetti del trattamento a lungo termine ed è stato loro consentito di cambiare la terapia ipolipemizzante di fondo. Lo studio ha coperto un totale di 78 settimane di trattamento.  
Sono stati arruolati 29 pazienti, 23 dei quali hanno completato lo studio alla settimana 78. Sono stati inclusi 16 maschi (55%) e 13 femmine (45%), con un'età media di 30,7 anni e un intervallo compreso tra 18 e 55 anni. La dose media di lomitapide era di 45 mg alla settimana 26 e di 40 mg alla settimana 78. Alla settimana 26, la variazione media percentuale di colesterolo LDL dal basale era pari a -40% ( $p<0,001$ ) nella popolazione intent-to-treat (ITT). La variazione percentuale media dal basale alla settimana 26 usando l'ultima osservazione portata a termine (LOCF) per ogni valutazione è illustrata nella Figura 1.

**Figura 1: Variazioni percentuali medie del colesterolo LDL alla settimana 26 rispetto al basale (endpoint primario) nel principale studio di efficacia UP1002/AEGR-733-005 usando il valore LOCF per ogni valutazione (n=29)**



Le variazioni dei lipidi e delle lipoproteine alla settimana 26 e alla settimana 78 di trattamento con lomitapide sono presentate nella Tabella 5.

**Tabella 5: Valori assoluti e variazioni percentuali dal basale alle settimane 26 e 78 dei lipidi e delle lipoproteine (principale studio di efficacia UP1002/AEGR-733-005)**

| Parametro (unità)                                              | Basale       | Settimana 26/LOCF (n=29) |              |                       | Settimana 78 (n=23) |              |                       |
|----------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------|--------------|-----------------------|---------------------|--------------|-----------------------|
|                                                                | Media (DS)   | Media (DS)               | Variazione % | valore p <sup>b</sup> | Media (DS)          | Variazione % | valore p <sup>b</sup> |
| Colesterolo LDL, diretto (mg/dL)                               | 336<br>(114) | 190<br>(104)             | -40          | <0,001                | 210<br>(132)        | -38          | <0,001                |
| Colesterolo totale (TC) (mg/dL)                                | 430<br>(135) | 258<br>(118)             | -36          | <0,001                | 281<br>(149)        | -35          | <0,001                |
| Apolipoproteina B (apo B) (mg/dL)                              | 259<br>(80)  | 148<br>(74)              | -39          | <0,001                | 151<br>(89)         | -43          | <0,001                |
| Trigliceridi (TG) (mg/dL) <sup>a</sup>                         | 92           | 57                       | -45          | 0,009                 | 59                  | -42          | 0,012                 |
| Colesterolo non-HDL (lipoproteine non ad alta densità) (mg/dL) | 386<br>(132) | 217<br>(113)             | -40          | <0,001                | 239 (146)           | -39          | <0,001                |
| Colesterolo VLDL (lipoproteine a bassissima densità) (mg/dL)   | 21<br>(10)   | 13<br>(9)                | -29          | 0,012                 | 16<br>(15)          | -31          | 0,013                 |
| Lipoproteina (a) (Lp(a)) (nmol/L) <sup>a</sup>                 | 66           | 61                       | -13          | 0,094                 | 72                  | -4           | <0,842                |
| Colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità) (mg/dL)         | 44<br>(11)   | 41<br>(13)               | -7           | 0,072                 | 43<br>(12)          | -4,6         | 0,246                 |

<sup>a</sup> Mediana presentata per TG e Lp(a). Il valore p si basa sulla variazione percentuale media

<sup>b</sup> valore p sulla variazione percentuale media rispetto al basale, basata sul t-test accoppiato

In entrambe le settimane 26 e 78 vi sono state riduzioni significative di colesterolo LDL, TC, apo B, TG, colesterolo non-HDL, colesterolo VLDL e le variazioni del colesterolo HDL hanno mostrato un andamento verso il basso alla settimana 26 mentre sono tornate ai valori basali alla settimana 78.

L'effetto di Lojuxta sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolare non è stato determinato.

Al basale, il 93% dei pazienti assumeva una statina, il 76% ezetimibe, il 10% niacina, il 3% un sequestrante degli acidi biliari e il 62% riceveva aferesi. Quindici pazienti su 23 (65%) avevano ridotto il proprio trattamento ipolipemizzante entro la settimana 78, incluse riduzioni/interruzioni programmate e non programmate. L'aferesi è stata interrotta in 3 pazienti su 13 che la stavano effettuando alla settimana 26 e la frequenza è stata ridotta in 3 pazienti pur mantenendo livelli bassi di colesterolo LDL alla settimana 78. Il beneficio clinico delle riduzioni della terapia ipolipemizzante di fondo, inclusa l'aferesi, non è certo.

Dei 23 pazienti che hanno completato la settimana 26 di trattamento, 19 (83%) hanno avuto riduzioni ≥25% del colesterolo LDL, per 8 dei quali (35%) il colesterolo LDL è sceso sotto i 100 mg/dL e per 1 sotto i 70 mg/dL.

In questo studio, 10 pazienti hanno presentato aumenti dell'AST e/o dell'ALT >3 x ULN (vedere Tabella 6).

**Tabella 6: Risultati più elevati del test di funzionalità epatica dopo la prima dose (principale studio di efficacia UP1002/AEGR-733-005)**

| Parametro/Anomalia                          | n (%)    |
|---------------------------------------------|----------|
| ALT                                         |          |
| Numero di pazienti sottoposti a valutazioni | 29       |
| >3, ≤5 x ULN                                | 6 (20,7) |
| >5, ≤10 x ULN                               | 3 (10,3) |
| >10, ≤20 x ULN                              | 1 (3,4)  |
| >20 x ULN                                   | 0        |
| AST                                         |          |
| Numero di pazienti sottoposti a valutazioni | 29       |
| >3, ≤5 x ULN                                | 5 (17,2) |
| >5, ≤10 x ULN                               | 1 (3,4)  |
| >10, ≤20 x ULN                              | 0        |
| >20 x ULN                                   | 0        |

Gli aumenti di ALT e/o AST >5x ULN sono stati gestiti con una riduzione della dose o una sospensione temporanea della somministrazione di lomitapide e tutti i pazienti sono stati in grado di continuare il trattamento con il medicinale in studio. Non è stato osservato alcun aumento clinicamente significativo della bilirubina totale o della fosfatasi alcalina. Il grasso epatico è stato misurato in modo prospettico mediante MRS in tutti i pazienti idonei durante lo studio clinico (Tabella 7). I dati dei soggetti sui cui sono state ripetute le misurazioni dopo aver interrotto l'assunzione di lomitapide mostrano che l'accumulo di grasso epatico è reversibile ma non è noto se restino sequele istologiche.

**Tabella 7: Variazioni massime categoriche della percentuale di grasso epatico (principale studio di efficacia UP1002/AEGR-733-005)**

| Aumento massimo assoluto della % di grasso epatico | Fase di studio dell'efficacia settimane 0-26<br>n (%) | Fase di studio della sicurezza settimane 26-78<br>n (%) | Intero studio settimane 0-78<br>n (%) |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Numero di pazienti valutabili                      | 22                                                    | 22                                                      | 23                                    |
| ≤5%                                                | 9 (41)                                                | 6 (27)                                                  | 5 (22)                                |
| >5%, ≤10%                                          | 6 (27)                                                | 8 (36)                                                  | 8 (35)                                |
| >10%, ≤15%                                         | 4 (18)                                                | 3 (14)                                                  | 4 (17)                                |
| >15%, ≤20%                                         | 1 (5)                                                 | 4 (18)                                                  | 3 (13)                                |
| >20%, ≤25%                                         | 1 (5)                                                 | 0                                                       | 1 (4)                                 |
| >25%                                               | 1 (5)                                                 | 1 (5)                                                   | 2 (9)                                 |

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Lojuxta in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'HoFH (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La biodisponibilità orale assoluta di lomitapide è del 7%. L'assorbimento non è limitato dalla penetrazione del principio attivo attraverso la barriera intestinale ma è influenzato principalmente da un esteso effetto di primo passaggio. Le concentrazioni plasmatiche di picco di lomitapide sono state raggiunte 4-8 ore dopo la somministrazione orale. La farmacocinetica di lomitapide è all'incirca proporzionale alla dose per dosi orali singole comprese nell'intervallo terapeutico. Dosi superiori a 60 mg suggeriscono un andamento verso la non linearità e non sono raccomandate.

Dopo diverse somministrazioni, la  $C_{max}$  e l'AUC sono aumentate in modo approssimativamente proporzionale alla dose di lomitapide. La  $C_{max}$  e l'AUC sono aumentate in seguito a un pasto ad alto contenuto di grassi (rispettivamente del 77% e del 58%) o a un pasto a basso contenuto di grassi (rispettivamente del 70% e del 28%). L'accumulo di lomitapide nel plasma è stato coerente con quello previsto dopo una dose singola in seguito a somministrazione una volta al giorno di dosi superiori a 25 mg per un massimo di 4 settimane. La variabilità interpersonale dell'AUC di lomitapide è stata all'incirca del 50%.

Allo stato stazionario, l'accumulo di lomitapide è stato di 2,7 a 25 mg e di 3,9 a 50 mg.

### Distribuzione

In seguito a somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione di lomitapide era elevato (media=1200 litri) nonostante il grado elevato (>99,8%) di legame alle proteine plasmatiche. Negli studi sugli animali, lomitapide è risultato altamente concentrato (200 volte) nel fegato.

### Biotrasformazione

Lomitapide è ampiamente metabolizzato, principalmente dal CYP3A4. Le isoforme 2E1, 1A2, 2B6, 2C8 e 2C19 del CYP sono coinvolte in misura minore e le isoforme 2D6 e 2C9 non sono coinvolte nel metabolismo di lomitapide.

### Eliminazione

In seguito a somministrazione a soggetti sani di una soluzione orale radiomarcata, il 93% della dose somministrata è stata recuperata nelle urine e nelle feci. Il 33% circa della radioattività è stata escreta nelle urine come metaboliti. Il rimanente è stato escreto nelle feci, principalmente come metaboliti ossidati. L'emivita di eliminazione di lomitapide è stata approssimativamente di 29 ore.

### Popolazioni particolari

I dati dello studio clinico registrativo sono stati analizzati in termini di impatto delle potenziali covariate sull'esposizione a lomitapide. Dei parametri esaminati (razza, indice di massa corporea (IMC), sesso, peso, età), è stato possibile classificare come potenziale covariata solo l'IMC.

### Età e sesso

Non è stato osservato alcun effetto clinicamente rilevante dell'età (18-64 anni) o del sesso sulla farmacocinetica di lomitapide.

### Etnia

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per pazienti caucasici o latino-americani. Vi sono informazioni insufficienti per determinare se Lojuxta richieda aggiustamenti della dose in altre razze. Poiché tuttavia il medicinale è dosato in modo scalare in base alla sicurezza e alla tollerabilità del singolo paziente, non è raccomandato alcun aggiustamento del regime posologico in base alla razza.

### Insufficienza renale

Nella popolazione con insufficienza renale, lomitapide è stato studiato solo in pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD). Uno studio di farmacocinetica su pazienti con ESRD sottoposti a emodialisi ha dimostrato un aumento del 36% della concentrazione plasmatica media di lomitapide rispetto a controlli sani accoppiati. L'emivita terminale di lomitapide non è stata influenzata.

### Insufficienza epatica

È stato condotto uno studio in aperto a dose singola per valutare la farmacocinetica di lomitapide 60 mg in volontari sani con funzione epatica normale rispetto a pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) e moderata (Child-Pugh B). In pazienti con compromissione epatica moderata, l'AUC e la  $C_{max}$  di lomitapide sono state superiori rispettivamente del 164% e del 361% rispetto ai volontari sani. In pazienti con compromissione epatica lieve, l'AUC e la  $C_{max}$  di lomitapide sono state superiori rispettivamente del 47% e del 4% rispetto ai volontari sani. Lojuxta non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica grave (punteggio 10-15 di Child-Pugh).

### Popolazione pediatrica

Lojuxta non è stato studiato in bambini di età inferiore a 18 anni.

### Popolazione anziana

Lojuxta non è stato studiato in pazienti di età pari o superiore a 65 anni.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità a dosi ripetute condotti su roditori e cani, i principali effetti correlati al medicinale sono stati accumulo di lipidi nell'intestino tenue e/o nel fegato associati a riduzioni dei livelli di colesterolo e/o di trigliceridi nel siero. Queste variazioni sono secondarie al meccanismo d'azione di lomitapide. Altre variazioni relative al fegato osservate in studi di tossicità a dosi ripetute su ratti e cani hanno incluso aumento delle aminotransferasi sieriche, infiammazione subacuta (solo nei ratti) e necrosi di singoli epatociti. In uno studio a dosi ripetute della durata di 1 anno sui cani non si sono verificate variazioni microscopiche nel fegato, anche se l'AST sierica era leggermente aumentata nelle femmine.

Nei roditori è stata osservata istiocitosi polmonare. Nei cani sono state osservate riduzioni dei parametri eritrocitari e poichilocitosi e/o anisocitosi. Tossicità testicolare è

stata osservata in cani a esposizioni 205 volte superiori a quella umana (AUC) a 60 mg in uno studio della durata di 6 mesi. Nessun effetto avverso sui testicoli è stato osservato in uno studio della durata di 1 anno in cani a livelli di esposizione 64 volte superiori a quelli umani a 60 mg.

In uno studio di cancerogenicità alimentare sul topo, lomitapide è stato somministrato per un massimo di 104 settimane a dosi comprese tra 0,3 e 45 mg/kg/giorno. Si sono registrati aumenti statisticamente significativi delle incidenze di adenomi e carcinomi epatici a dosi  $\geq 1,5$  mg/kg/giorno nei maschi ( $\geq 2$  volte l'esposizione umana a 60 mg al giorno in base all'AUC) e  $\geq 7,5$  mg/kg/giorno nelle femmine ( $\geq 9$  volte l'esposizione umana a 60 mg in base all'AUC). L'incidenza di carcinomi e/o adenomi e carcinomi combinati dell'intestino tenue (tumori rari nel topo) è risultata aumentata in modo significativo con dosi  $\geq 15$  mg/kg/giorno nei maschi ( $\geq 26$  volte l'esposizione umana a 60 mg in base all'AUC) e pari a 15 mg/kg/giorno nelle femmine (22 volte l'esposizione umana a 60 mg in base all'AUC).

In uno studio di cancerogenicità orale nei ratti, lomitapide è stato somministrato per un massimo di 99 settimane a dosi fino a 7,5 mg/kg/giorno nei maschi e fino a 2,0 mg/kg/giorno nelle femmine. Fibrosi epatica focale è stata osservata nei maschi e nelle femmine e degenerazione cistica epatica è stata osservata solo nei maschi. Nei maschi trattati con alte dosi è stata osservata una maggiore incidenza di adenomi pancreatici a cellule acinari a un'esposizione 6 volte superiore a quella umana a 60 mg in base all'AUC.

Lomitapide non è risultato mutageno né genotossico in una batteria di studi *in vitro* e *in vivo*.

Lomitapide non ha presentato effetti sulla funzione riproduttiva in ratti femmine a dosi fino a 1 mg/kg o in ratti maschi a dosi fino a 5 mg/kg. Si è stimato che le esposizioni sistemiche a lomitapide a queste dosi fossero 4 volte (femmine) e 5 volte (maschi) superiori all'esposizione umana a 60 mg in base all'AUC.

Lomitapide è risultato teratogeno nei ratti in assenza di tossicità materna a un'esposizione (AUC) stimata doppia rispetto a quella raggiunta negli esseri umani alla dose di 60 mg. Non vi sono state prove di tossicità embrio-fetale in conigli a 3 volte la dose massima raccomandata per l'uomo (MRHD) pari a 60 mg in base alla superficie corporea. Tossicità embrio-fetale è stata osservata nei conigli in assenza di tossicità materna a  $\geq 6,5$  volte la MRHD. Nel furetto, lomitapide è stata sia tossica per la madre sia teratogena a  $< 1$  volta la MRHD.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Amido pregelatinizzato (mais), Sodio amido glicolato (tipo A), Cellulosa microcristallina, Lattosio monoidrato, Silice colloidale anidra, Magnesio stearato

#### Involucro della capsula

*Lojuxta 5 mg, 10 mg capsule rigide* Gelatina. Biossido di titanio (E171). Ossido di ferro rosso (E172)

*Lojuxta 20 mg capsule rigide* Gelatina. Biossido di titanio (E171)

*Lojuxta 30 mg capsule rigide* Gelatina. Biossido di titanio (E171). Ossido di ferro rosso (E172). Ossido di ferro giallo (E172)

*Lojuxta 40 mg, 60 mg capsule rigide* Gelatina. Biossido di titanio (E171). Ossido di ferro giallo (E172)

Inchiostro di stampa Gommalacca. Ossido di ferro nero (E172). Propilenglicole

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) dotato di chiusura a induzione in poliestere/foglio di alluminio/cartone e di tappo a vite in polipropilene.

Dimensioni della confezione:

28 capsule

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Amryt Pharmaceuticals DAC

45 Mespil Road

Dublin 4

Irlanda

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

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

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

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

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 31 luglio 2013

Data del rinnovo più recente: 23 aprile 2018

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

10/2021

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

**Lojuxta 5 mg capsule rigide** (A.I.C. : 042920013/E)

**Lojuxta 10 mg capsule rigide** (A.I.C. : 042920025/E)

**Lojuxta 20 mg capsule rigide** (A.I.C. : 042920037/E)

Prezzo per ogni confezione:

- Prezzo al pubblico € 34.509,86

- Prezzo ex factory € 20.910,00

A tale prezzi verranno applicati le riduzioni temporanee di legge disposte dalle determinazioni AIFA di luglio e settembre 2006 e lo sconto confidenziale negoziato con AIFA.

Classificazione ai fini della fornitura:

Medicinale in Classe **A-PHT** soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: cardiologo, endocrinologo, internista (**RNRL**).







