

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lojuxta 5 mg твърди капсули  
Lojuxta 10 mg твърди капсули  
Lojuxta 20 mg твърди капсули  
Lojuxta 30 mg твърди капсули  
Lojuxta 40 mg твърди капсули  
Lojuxta 60 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### Lojuxta 5 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа ломитапидов мезилат, еквивалентен на 5 mg ломитапид (lomitapide).

#### *Помощно вещество с известно действие*

Всяка твърда капсула съдържа 70,12 mg лактоза (като монохидрат) (вж. точка 4.4).

### Lojuxta 10 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа ломитапидов мезилат, еквивалентен на 10 mg ломитапид (lomitapide).

#### *Помощно вещество с известно действие*

Всяка твърда капсула съдържа 140,23 mg лактоза (като монохидрат) (вж. точка 4.4).

### Lojuxta 20 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа ломитапидов мезилат, еквивалентен на 20 mg ломитапид (lomitapide).

#### *Помощно вещество с известно действие*

Всяка твърда капсула съдържа 129,89 mg лактоза (като монохидрат) (вж. точка 4.4).

### Lojuxta 30 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа ломитапидов мезилат, еквивалентен на 30 mg ломитапид (lomitapide).

#### *Помощно вещество с известно действие*

Всяка твърда капсула съдържа 194,84 mg лактоза (като монохидрат) (вж. точка 4.4).

### Lojuxta 40 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа ломитапидов мезилат, еквивалентен на 40 mg ломитапид (lomitapide).

*Помощно вещество с известно действие*

Всяка твърда капсула съдържа 259,79 mg лактоза (като монохидрат) (вж. точка 4.4).

#### Lojuxta 60 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа ломитапидов мезилат, еквивалентен на 60 mg ломитапид (lomitapide).

*Помощно вещество с известно действие*

Всяка твърда капсула съдържа 389,68 mg лактоза (като монохидрат) (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда капсула

#### Lojuxta 5 mg твърди капсули

Твърда капсула с оранжево капаче/оранжево тяло с размер 19,4 mm, с надпис „5 mg“ върху тялото и надпис „A733“ върху капачето, отпечатани с черно мастило.

#### Lojuxta 10 mg твърди капсули

Твърда капсула с оранжево капаче/бяло тяло с размер 19,4 mm, с надпис „10 mg“ върху тялото и надпис „A733“ върху капачето, отпечатани с черно мастило.

#### Lojuxta 20 mg твърди капсули

Твърда капсула с бяло капаче/бяло тяло с размер 19,4 mm, с надпис „20 mg“ върху тялото и надпис „A733“ върху капачето, отпечатани с черно мастило•

#### Lojuxta 30 mg твърди капсули

Твърда капсула с оранжево капаче/жълто тяло с размер 21,6 mm, с надпис „30 mg“ върху тялото и надпис „A733“ върху капачето, отпечатани с черно мастило.

#### Lojuxta 40 mg твърди капсули

Твърда капсула с жълто капаче/бяло тяло с размер 23,4 mm, с надпис „40 mg“ върху тялото и надпис „A733“ върху капачето, отпечатани с черно мастило.

#### Lojuxta 60 mg твърди капсули

Твърда капсула с жълто капаче/жълто тяло с размер 23,4 mm, с надпис „60 mg“ върху тялото и надпис „A733“ върху капачето, отпечатани с черно мастило

### **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

#### **4.1 Терапевтични показания**

Lojuxta е показан като допълнение към хранителен режим с ниско съдържание на мазнини и към други понижаващи липидите лекарствени продукти със или без афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL) при възрастни пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХоФХ).

Трябва да се търси генетично потвърждение за ХоФХ, когато е възможно. Трябва да се изключат другите форми на първична хиперлипопротеинемия и допълнителните причини за хиперхолестеролемия (напр. нефротичен синдром, хипотиреоидизъм).

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Lojuxta трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в лечението на липидни нарушения.

### Дозировка

Препоръчителната начална доза е 5 mg веднъж на ден. След 2 седмици дозата може да се увеличи според LDL-C отговора и въз основа на приемлива поносимост и безопасност на 10 mg и след това, на минимум 4-седмични интервали, на 20 mg, 40 mg и до максималната препоръчителна доза от 60 mg (вж. точка 4.4).

Дозата трябва да се увеличава постепенно, за да се намалят до минимум честотата и тежестта на стомашно-чревните нежелани реакции и покачването на стойностите на аминотрансферазите.

Възникването и тежестта на стомашно-чревни нежелани реакции, свързани с употребата на Lojuxta, намалява при хранителен режим с ниско съдържание на мазнини. Преди да започнат лечение пациентите трябва да спазват хранителен режим, който осигурява по-малко от 20% от енергията от мазнини, и трябва да продължат този хранителен режим по време на лечението. Трябва да се осигурят консултации относно хранителния режим.

Пациентите трябва да избягват приема на сок от грейпфрут и алкохол (вж. точки 4.4 и 4.5).

При пациентите на установена поддържаща доза Lojuxta, които получават аторвастатин:

- оставете 12-часов интервал между приема на двата лекарствени продукта

ИЛИ

- намалете дозата на Lojuxta наполовина. Пациентите, които приемат 5 mg, трябва да продължат да приемат 5 mg.

След това, според повлияването на LDL-C и безопасността/поносимостта, може да се обмисли внимателно титриране на дозата. При спиране на аторвастатин дозата на Lojuxta трябва да се титрира възходящо според повлияването на LDL-C и безопасността/поносимостта.

При пациентите на установена поддържаща доза Lojuxta, които получават някакъв друг слаб инхибитор на цитохром P450 (CYP) 3A4, оставете 12-часов интервал между приема на двата лекарствени продукта (Lojuxta и слабия инхибитор на CYP3A4). Бъдете особено внимателни, ако прилагате повече от 1 слаб инхибитор на CYP3A4 с Lojuxta. Обмислете ограничаване на максималната доза Lojuxta според желаното повлияване на LDL-C.

Въз основа на наблюденията от клинични проучвания за намаляване на нивата на незаменимите мастни киселини и витамин Е, пациентите трябва да приемат всеки ден хранителни добавки, които осигуряват 400 IU витамин Е и приблизително 200 mg линолова киселина, 110 mg ейкозапентаенова киселина (EPA), 210 mg алфа-линолонова киселина (ALA) и 80 mg докозахексаенова киселина (DHA) на ден по време на цялото лечение с Lojuxta (вж. точка 4.4).

### Специални популации

#### *Популация в старческа възраст*

Опитът с ломитапид при пациенти на възраст 65 или повече години е ограничен. Поради това бъдете особено внимателни с тези пациенти.

Тъй като препоръчителната схема на прилагане включва начален прием на долната граница на дозовия диапазон и внимателно увеличаване съобразно поносимостта на отделния пациент, при пациенти в старческа възраст не се препоръчва коригиране на дозовия режим.

#### *Чернодробно увреждане*

Ломитапид е противопоказан при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане, включително пациенти с необясними персистиращи отклонения във функционалните чернодробни показатели (вж. точки 4.3 и 5.2).

При пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child–Pugh A) не трябва да се превишават 40 mg на ден.

#### *Бъбречно увреждане*

При пациенти с терминална бъбречна недостатъчност на диализа не трябва да се превишават 40 mg на ден (вж. точка 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на ломитапид при деца на възраст < 18 години не са установени и поради това употребата на лекарствения продукт при деца не се препоръчва. Липсват данни.

### Начин на приложение

Перорално приложение

Приложението с храна може да увеличи експозицията на ломитапид. Той трябва да се приема на гладно, най-рано 2 часа след вечеря, тъй като съдържанието на мазнини в наскоро приета храна може да повлияе неблагоприятно на стомашно-чревната поносимост (вж. точка 4.4).

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане и пациенти с необясними персистиращи отклонения във функционалните чернодробни показатели (вж. точка 4.2).
- Пациенти с известно сериозно или хронично заболяване на червата, като възпалително заболяване на червата или малабсорбция.
- Едновременно прилагане на > 40 mg симвастатин (вж. точка 4.5).
- Едновременна употреба на Lojuxta със силни или умерени инхибитори на CYP3A4 (напр. противогъбични азоли, като итраконазол, флуконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол; макролидни антибиотици, като еритромицин или кларитромицин; кетолидни антибиотици, като телитромицин; протеазни инхибитори; блокерите на калциевите канали дилтиазем и верапамил и антиаритмичното средство дронедазон [вж. точка 4.5]).
- Бременност (вж. точка 4.6).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Отклонения в чернодробните ензими

Ломитапид може да доведе до увеличаване на стойностите на чернодробните ензими аланин аминотрансферазата [ALT] и аспартат аминотрансферазата [AST] и чернодробна стеатоза (вж. точка 5.1). Липсва едновременно или последващо клинично значимо увеличение на стойностите на серумния билирубин, международното нормализирано съотношение (INR) или алкалната фосфатаза. Степента, до която свързаната с ломитапид чернодробна стеатоза допринася за увеличените стойности на аминотрансфераза, е неизвестна. Промените в чернодробните ензими могат да възникнат по всяко време при терапията, но най-често се появяват при увеличаване на дозата.

Въпреки че не са съобщени случаи на чернодробна дисфункция (увеличени стойности на аминотрансферазата с повишаване на билирубина или на INR) или чернодробна недостатъчност, съществуват съображения, че ломитапид би могъл да предизвика стеатохепатит, който може да се развие до цироза в рамките на няколко години. Вероятността клиничните проучвания, подкрепящи безопасността и ефикасността на ломитапид при ХоФХ, да открият този нежелан резултат е малка, като се има предвид техният обхват и продължителност.

#### Проследяване на функционалните чернодробни показатели

Измерете ALT, AST, алкална фосфатаза, общ билирубин, гама-глутамил трансфераза (гама-GT) и серумен албумин преди начало на лечението с Lojuxta. Лекарственият продукт е противопоказан при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане и пациенти с необясними персистиращи отклонения във функционалните чернодробни показатели. Ако на изходно ниво има отклонения в показателите свързани с черния дроб, обмислете започване на приема на лекарствения продукт след подходящо изследване от хепатолог и изясняване или коригиране на отклоненията в показателите на изходно ниво.

През първата година правете чернодробните тестове (най-малко ALT и AST) преди всяко увеличаване на дозата или ежемесечно, в зависимост от това кое се случва по-често. След първата година правете тези тестове най-малко на всеки три месеца или преди увеличаване на дозата. Намалете дозата Lojuxta, ако се наблюдават увеличени стойности на аминотрансфераза и спрете лечението при персистиращи или клинично значими повишения на стойностите (вж. Таблица 1).

#### Промени на дозата поради увеличени стойности на чернодробните аминотрансферази

Таблица 1 обобщава препоръките за коригиране на дозата и наблюдението на пациенти, които развиват повишени стойности на аминотрансферазите при лечение с Lojuxta.

**Таблица 1: Коригиране на дозата и наблюдение на пациенти с повишени стойности на аминотрансферазите**

ALT или AST	Препоръки за лечение и наблюдение*
≥ 3x и < 5x горната граница на нормата (ULN)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Потвърдете повишението на стойностите с повторно измерване в рамките на една седмица.</li> <li>• Ако те се потвърдят, намалете дозата и направете допълнителни чернодробни тестове, ако все още не са направени (като алкална фосфатаза, общ билирубин и INR).</li> <li>• Повтаряйте тестовете всяка седмица и спрете приема, ако са налице признаци на отклонения в чернодробната функция (повишен билирубин или INR), ако нивата на аминотрансферазата нараснат над 5x ULN или ако нивата на аминотрансферазата не паднат под 3x ULN в рамките на около 4 седмици. Насочете пациентите с персистиращи повишени стойности на аминотрансфераза &gt; 3x ULN към хепатолог за допълнителни изследвания.</li> <li>• Ако възобновите употребата на Lojuxta, след като нивата на аминотрансферазата паднат до &lt; 3x ULN, обмислете намаляване на дозата и следете по-често чернодробните показатели.</li> </ul>
≥ 5x ULN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Спрете приема и направете допълнителни чернодробни тестове, ако все още не са направени (като алкална фосфатаза, общ билирубин и INR). Ако нивата на аминотрансферазата не паднат под 3x ULN в рамките на около 4 седмици, насочете пациента към хепатолог за допълнителни изследвания.</li> <li>• Ако възобновите употребата на Lojuxta, след като нивата на аминотрансферазата паднат до &lt; 3x ULN, намалете дозата и следете по-често чернодробните показатели.</li> </ul>

\*Препоръките се базират на ULN около 30-40 международни единици/л.

Ако повишените стойности на аминотрансфераза се съпътстват от клинични симптоми или чернодробно увреждане (като гадене, повръщане, абдоминална болка, висока температура, жълтеница, летаргия, грипоподобни симптоми), повишени стойности на билирубин ≥ 2x ULN или активно чернодробно заболяване, спрете лечението с Lojuxta и насочете пациента към хепатолог за допълнителни изследвания.

Може да се обмисли повторно започване на лечението, ако се счете, че ползите превишават рисковете, свързани с потенциално чернодробно заболяване.

#### Чернодробна стеатоза и риск от прогресиращо чернодробно заболяване

В съответствие с механизма на действие на ломитапид повечето лекувани пациенти показват повишено съдържание на мастна тъкан в черния дроб. В отворено проучване фаза 3, 18 от 23 пациенти с ХоФХ развиват чернодробна стеатоза (чернодробни мазнини > 5,56%), измерено чрез спектроскопия на ядрено-магнитния резонанс ( ЯМР-спектроскопия) (вж. точка 5.1). Медианата на абсолютното увеличение на мастната тъкан в черния дроб е 6% и след 26, и след 78 седмици на лечение, от 1% на изходно ниво, измерено чрез ЯМР. Чернодробната стеатоза е рисков фактор за прогресиращо чернодробно заболяване, включително стеатохепатит и цироза. Дългосрочните последици от чернодробна стеатоза, свързана с лечението с ломитапид, са неизвестни. Клиничните данни предполагат, че натрупването на мастна тъкан в черния дроб е обратимо след спиране на лечението с Lojuxta, но не е известно дали остават хистологичните последици, особено след дългосрочна употреба.

## Наблюдение за доказателства за прогресиращо чернодробно заболяване.

На изходно ниво и всяка година трябва да се извършва редовен скрининг за стеатохепатит/фиброза чрез използване на следните образни изследвания и биомаркери:

- образно изследване за еластичност на тъканите, напр. Фиброскан, ултразвукова еластография ARFI (acoustic radiation force impulse, ARFI) или магнитно-резонансна (ЯМР) еластография;
- гама-GT и серумен албумин за откриване на възможно увреждане на черния дроб;
- най-малко по един маркер от всяка от следните категории:
  - високочувствителен С-реактивен протеин (hs-CRP), скорост на утаяване на еритроцитите (ESR), фрагмент СК-18, тест за неалкохолен стеатохепатит (Non Alcoholic Steato Hepatitis Test, NashTest) (чернодробно възпаление)
  - панел за напреднала чернодробна фиброза (Enhanced Liver Fibrosis, ELF), Фиброметър, съотношение AST/ALT, скор Fib-4, Фибротест (чернодробна фиброза)

Извършването на тези тестове и тяхното тълкуване налага сътрудничество между лекуващия лекар и хепатолога. При пациентите, чиито резултати предполагат наличие на стеатохепатит или фиброза, трябва да се обмисли чернодробна биопсия.

Ако пациентът страда от доказани с биопсия стеатохепатит или фиброза, трябва да се оцени повторно съотношението полза/риск и ако е необходимо, лечението да се преустанови.

## Дехидратация

Има постмаркетингови съобщения за дехидратация и хоспитализация на пациенти, лекувани с ломитапид. Пациентите, лекувани с ломитапид, трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от дехидратация във връзка с стомашно-чревни нежелани реакции и да вземат предпазни мерки, за да се избегне загуба на течности.

## Едновременно прилагане на инхибитори на СYP3A4

Изглежда ломитапид е чувствителен субстрат на СYP3A4. Инхибиторите на СYP3A4 увеличават експозицията на ломитапид, като силните инхибитори увеличават експозицията приблизително 27 пъти. Едновременното прилагане на умерени или силни инхибитори на СYP3A4 с Lojuxta е противопоказано (вж. точка 4.3). В клиничните проучвания на ломитапид един пациент с ХоФХ е развил значително повишени стойности на аминотрансферазите (ALT 24x ULN, AST 13x ULN) в рамките на няколко дни след започване на приема на силния инхибитор на СYP3A4 кларитромицин. Ако лечението с умерени или силни инхибитори на СYP3A4 не може да се избегне, приемът на Lojuxta трябва да спре по време на курса на лечение.

Очаква се слабите инхибитори на СYP3A4 да увеличат експозицията на ломитапид, когато се приемат едновременно. Когато се прилага с аторвасатин, между приема на двете лекарства трябва да има 12-часов интервал или дозата на Lojuxta да се намали наполовина (вж. точка 4.2). Дозата Lojuxta трябва да се прилага на 12-часов интервал с всеки друг слаб инхибитор на СYP3A4.

## Едновременно прилагане на индуктори на СYP3A4

От лекарствените продукти, които индуцират СYP3A4, трябва да се очаква да увеличават скоростта и степента на метаболизъм на ломитапид. Индукторите на СYP3A4 упражняват своето действие в зависимост от продължителността на терапията и може да са нужни най-малко 2 седмици, за да се достигне максимален ефект след началото на приема. Обратно,



при спиране може да са необходими най-малко 2 седмици за намаляване на индукцията на СУРЗА4.

Очаква се едновременното прилагане на индуктор на СУРЗА4 да намали ефекта на ломитапид. Вероятно всяко въздействие върху ефикасността ще бъде различно. При едновременно прилагане на индуктори на СУРЗА4 (т.е. аминоглутетимид, нафцилин, нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, фенобарбитал, рифампицин, карбамазепин, пиоглитазон, глюкокортикостероиди, модафинил и фенитоин) с Lojuxta, трябва да се вземе предвид вероятността от лекарствени взаимодействия, засягащи ефикасността. Трябва да се избягва употребата на жълт кантарион с Lojuxta.

При подобна едновременна употреба се препоръчва да се увеличи честотата на LDL-C оценката и да се обмисли увеличаване на дозата Lojuxta, за да се гарантира поддържане на желаните нива на ефикасност, ако индукторът на СУРЗА4 е предназначен за продължителна употреба. При спиране на индуктора на СУРЗА4 трябва да се вземе предвид вероятността от увеличена експозиция и може да се наложи намаляване на дозата Lojuxta.

#### Едновременно прилагане на инхибитори на HMG-CoA редуктаза (статици)

Ломитапид увеличава плазмените концентрации на статините. Пациентите, приемащи Lojuxta като допълнителна терапия към терапията със статин, трябва да бъдат наблюдавани за нежелани събития, свързани с употребата на високи дози статини. Понякога статините причиняват миопатия. В редки случаи миопатията може да приеме форма на рабдомиолиза със или без остра бъбречна недостатъчност на фона на миоглобинурия и може да е с фатален изход. Всички пациенти, които получават ломитапид в допълнение към статин, трябва да се консултират за потенциалния повишен риск от миопатия и да им бъде казано да съобщават незабавно всяка необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост. Дози симвастатин > 40 mg не трябва да се използват с Lojuxta (вж. точка 4.3).

#### Сок от грейпфрут

Сокът от грейпфрут трябва да се изключи от хранителния режим, докато пациентите се лекуват с Lojuxta.

#### Риск от супра- или субтерапевтична антикоагулация със съдържащи кумарин антикоагуланти

Ломитапид увеличава плазмените концентрации на варфарин. Увеличаването на дозата Lojuxta може да доведе до супратерапевтична антикоагулация, а намаляването на дозата може да доведе до субтерапевтична антикоагулация. Затрудненията при контролиране на INR са допринесли за ранното отпадане от проучването фаза 3 на един от петимата пациенти, приемали едновременно варфарин. При приемащите варфарин пациенти INR трябва да се следи периодично, особено след промени в дозата Lojuxta. Дозата варфарин трябва да се коригира съгласно клиничните показания.

#### Употреба на алкохол

Алкохолът може да увеличи нивата на мастната тъкан в черния дроб и да предизвика или обостри увреждането на черния дроб. В проучване фаза 3, 3 от 4 пациенти с увеличени стойности на ALT > 5x ULN са съобщили консумация на алкохол, по-висока от препоръчителните граници в протокола. Употребата на алкохол не се препоръчва при лечение с ломитапид.

#### Хепатотоксични средства

Бъдете внимателни при прилагане на Lojuxta с други лекарствени продукти, за които е известно, че имат потенциал за хепатотоксичност, като изотретиноин, амиодарон, ацетаминофен (> 4 g/ден в продължение на ≥ 3 дни/седмица), метотрексат, тетрациклини и

тамоксифен. Не е известен ефектът от едновременното прилагане на ломитапид с други хепатотоксични лекарства. Може да се налага по-чести чернодробни тестове.

#### Намалена абсорбция на мастноразтворими витамини и серумни мастни киселини

Предвид механизма на действие в тънкото черво, ломитапид може да намали абсорбцията на мастноразтворими витамини и мастни киселини, приемани с храната. В проучването фаза 3 пациентите са получавали всеки ден хранителни добавки с витамин Е, линолова киселина, ALA, EPA и DHA. В това проучване нивата на медианата на витамин Е, ALA, линолова киселина, EPA, DHA и арахидонова киселина в серума намаляват от изходно ниво до седмица 26, но остават над долната граница на референтния диапазон. При лечение с ломитапид, продължаващо до 78 седмици, не са наблюдавани нежеланите клинични реакции в резултат на тези понижени стойности. Лекуваните с Lojuxta пациенти трябва да приемат всеки ден добавки, които съдържат 400 международни единици витамин Е и приблизително 200 mg линолова киселина, 210 mg ALA, 110 mg EPA и 80 mg DHA.

#### Контрацептивни мерки при жени с детероден потенциал

Преди да се започне лечение при жени с детероден потенциал, трябва да се осигурят подходящи консултации за ефективните методи на контрацепция и да се започне ефективна контрацепция. Пациентките, които приемат съдържащи естроген перорални контрацептиви, трябва да се информират за възможната загуба на ефективност поради диария и/или повръщане (вж. точка 4.5). Съдържащите естроген перорални контрацептиви са слаби инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.2).

На пациентките трябва да се препоръча да се свържат незабавно със своя лекар и да спрат приема на Lojuxta, ако забременеят (вж. точка 4.6).

#### Помощни вещества с известно действие

##### *Лактоза*

Lojuxta съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

##### *Натрий*

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

##### Ефекти на други лекарствени продукти върху ломитапид и други форми на взаимодействие

**Таблица 2: Взаимодействие между Lojuxta и други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Лекарствени продукти	Ефекти върху нивата на ломитапид	Препоръка относно едновременното прилагане с Lojuxta
<p>Инхибитори на СYP3A4</p>	<p><u>Силни и умерени инхибитори</u></p> <p>При едновременно прилагане на ломитапид 60 mg със силния инхибитор на СYP3A4 кетоконазол 200 mg два пъти на ден, AUC на ломитапид се увеличава приблизително 27 пъти, а <math>C_{max}</math> нараства приблизително 15 пъти.</p> <p>Не са проучени взаимодействията между умерени инхибитори на СYP3A4 и ломитапид.</p> <p>Предполага се, че умерените инхибитори на СYP3A4 ще окажат значително въздействие върху фармакокинетиката на ломитапид. Очаква се едновременното прилагане на умерени инхибитори на СYP3A4 да увеличи експозицията на ломитапид с 4-10 пъти, въз основа на резултатите от проучването със силния инхибитор на СYP3A4 кетоконазол и исторически данни за моделната СYP3A4 стандартна проба мидазолам.</p>	<p><u>Силни и умерени инхибитори</u></p> <p>Употребата на силни или умерени инхибитори на СYP3A4 е противопоказана с Lojuxta. Ако лечението с противогъбични азоли (напр. итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол, позаконазол); антиаритмичното средство дронедарон; макролидни антибиотици (напр. еритромицин, кларитромицин); кетолидни антибиотици (напр. телитромицин); HIV протеазни инхибитори; блокерите на калциевите канали дилтиазем и верапамил не може да се избегне, терапията с Lojuxta трябва да се преустанови по време на курса на лечение (вж. точки 4.3 и 4.4).</p> <p>Сокът от грейпфрут е умерен инхибитор на СYP3A4 и се очаква да увеличи значително експозицията на ломитапид. Пациентите, които приемат Lojuxta, трябва да избягват консумацията на сок от грейпфрут.</p>

Лекарствени продукти	Ефекти върху нивата на ломитапид	Препоръка относно едновременното прилагане с Lojuxta
	<p><u>Слаби инхибитори</u></p> <p>Очаква се слабите инхибитори на СУР3А4 да увеличат експозицията на ломитапид, когато се приемат едновременно.</p> <p>При едновременно приложение на ломитапид 20 mg с аторвастатин, слаб инхибитор на СУР3А4, АUC и <math>C_{max}</math> на ломитапид се повишават приблизително 2 пъти. Когато дозите на ломитапид и на аторвастатин се приемат на 12-часов интервал, не се наблюдава клинично значимо увеличение на експозицията на ломитапид.</p> <p>Когато ломитапид 20 mg се прилага едновременно или на 12-часов интервал с етинилестрадиол/норгестимат, слаб инхибитор на СУР3А4, не се наблюдава клинично значимо увеличение на експозицията на ломитапид.</p>	<p><u>Слаби инхибитори</u></p> <p>Когато се прилага с аторвастатин, между приема на двете лекарства трябва да има 12-часов интервал или дозата на Lojuxta да се намали наполовина (вж. точка 4.2). Дозата Lojuxta трябва да се прилага на 12-часов интервал с всеки съпътстващ слаб инхибитор на СУР3А4. Примерите за слаби инхибитори на СУР3А4 включват: алпрозолам, амиодарон, амлодипин, аторвастатин, азитромицин, бикалутамид, цилостазол, цимедитин, циклоспорин, клотримазол, флуоксетин, флувоксамин, фосапрепитант, гинко, хидрастис, изониазид, ивакафтор, лацидипин, лапатиниб, линаглиптин, нилотиниб, съдържащи естроген перорални контрацептиви, пазопаниб, масло от лютива мента, пропиверин, ранитидин, ранолазин, рокситромицин, севилски портокали, такролимус, тикагрелори толваптан. Списъкът не е изчерпателен и предписващите лекари трябва да проверят информацията за предписване на лекарствените продукти, които ще се прилагат едновременно с Lojuxta, за потенциални СУР3А4 медиирани взаимодействия.</p> <p>Ефектът от прилагане на повече от един слаб инхибитор на СУР3А4 не е изпитван, но се очаква ефектът върху експозицията на ломитапид да е висок, отколкото при едновременно прилагане на отделните инхибитори с ломитапид.</p> <p>Бъдете особено внимателни при прилагане на повече от 1 слаб инхибитор на СУР3А4 с Lojuxta.</p>
<p>Индуктори на СУР3А4</p>	<p>От лекарствата, които индуцират СУР3А4, трябва да се очаква да увеличават скоростта и степента на метаболизъм на ломитапид. Следователно това би намалило ефекта от ломитапид. Вероятно е всяко въздействие върху</p>	<p>При едновременно прилагане на индуктори на СУР3А4 (т.е. аминоклутетимид, нафцилин, нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, фенобарбитал, рифампицин, карбамазепин, пиоглитазон, жълт кантарион, глюкокортикоиди, модафинил и фенитоин) с Lojuxta,</p>

Лекарствени продукти	Ефекти върху нивата на ломитапид	Препоръка относно едновременното прилагане с Lojuxta
	ефикасността да бъде различно.	трябва да се вземе предвид вероятността за лекарствени взаимодействия, засягащи ефикасността. При подобна едновременна употреба се препоръчва да се увеличи честотата на оценяване на LDL-C и да се обмисли увеличаване на дозата Lojuxta, за да се гарантира поддържане на желаното ниво на ефикасност, ако индукторът на CYP3A4 е за продължителна употреба.
Секвестранти на жлъчните киселини	Ломитапид не е проучван за взаимодействие със секвестранти на жлъчните киселини (смоли като колесевелам и холестирамин).	Тъй като секвестрантите на жлъчните киселини могат да повлияят върху абсорбцията на пероралните лекарства, те трябва да се приемат най-малко 4 часа преди или най-рано 4 часа след Lojuxta.

#### Ефекти от ломитапид върху други лекарствени продукти

##### *Инхибитори на HMG-CoA редуктаза (статици)*

Ломитапид увеличава плазмените концентрации на статините. При прилагане на ломитапид 60 mg до стационарно състояние преди симвастатин 40 mg, AUC и  $C_{max}$  на симвастатиновата киселина се увеличават със съответно 68% и 57%. При прилагане на ломитапид 60 mg до стационарно състояние преди аторвастатин 20 mg, AUC и  $C_{max}$  на аторвастатиновата киселина се увеличават със съответно 52% и 63%. При прилагане на ломитапид 60 mg до стационарно състояние преди розувастатин 20 mg,  $T_{max}$  на розувастатин се увеличава от 1 на 4 часа, AUC се повишава с 32%, а  $C_{max}$  остава непроменена. Рискът от миопатия при прием на симвастатин е свързан с дозата. Употребата на Lojuxta е противопоказана при пациенти, лекувани с високи дози симвастатин (> 40 mg) (вж. точки 4.3 и 4.4).

##### *Кумаринови антикоагуланти*

При прилагане на ломитапид 60 mg до стационарно състояние, 6 дни след варфарин 10 mg, INR нараства 1,26 пъти. AUC на варфарин R(+)- и варфарин S(-)- нараства съответно с 25% и 30%.  $C_{max}$  за варфарин R(+)- и варфарин S(-)- нараства съответно с 14% и 15%. При пациенти, приемащи едновременно кумарини (като варфарин) и Lojuxta, трябва да се определи INR преди започване на Lojuxta и да се следи редовно, като дозата кумарини се коригира съгласно клиничните показания (вж. точка 4.4).

##### *Фенофибрат, ниацин и езетимиб*

При прилагане на ломитапид до стационарно състояние преди микронизиран фенофибрат 145 mg, ниацин с удължено освобождаване 1 000 mg или езетимиб 10 mg, не се наблюдават клинично значими ефекти върху експозицията на нито един от лекарствените продукти. Не се изисква корекция на дозата при едновременно прилагане с Lojuxta.

##### *Перорални контрацептиви*

При прилагане на ломитапид 50 mg до стационарно състояние заедно със съдържащ естроген перорален контрацептив, не се наблюдава клинично значимо или статистически значимо въздействие върху фармакокинетиката на компонентите на пероралния контрацептив (етинил естрадиол и 17- деацетил норгестимат, метаболитът на норгестимат). Не се очаква ломитапид да повлияе директно върху ефикасността на съдържащите естроген перорални контрацептиви; въпреки това диарията и/или повръщането могат да намалят абсорбцията на хормоните. В случаи на продължителна или тежка диария и/или повръщане, които продължават повече от 2

дни, трябва да се използват допълнителни мерки за контрацепция 7 дни след отшумяване на симптомите.

#### *Субстрати на P-гр*

Ломитапид инхибира P-гр *in vitro* и може да увеличи абсорбцията на субстрати на P-гр. Едновременното прилагане на Lojuxta със субстрати на P-гр (като алискирен, амбризентан, колхицин, дабигатран етексилат, дигоксин, еверолимус, фексофенадин, иматиниб, лапатиниб, маравилок, нилотиниб, позаконазол, ранолазин, саксаглиптин, сиролимус, ситаглиптин, талинолол, толваптан, топотекан) може да увеличи абсорбцията на субстратите на P-гр. Трябва да се обмисли намаляване на дозата на P-гр субстрата при едновременна употреба с Lojuxta.

#### *In vitro* оценка на лекарствените взаимодействия

Ломитапид инхибира CYP3A4. Ломитапид не индуцира CYP 1A2, 3A4 или 2B6 и не инхибира CYP 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 или 2E1. Ломитапид не е субстрат на P-гр, но инхибира P-гр. Ломитапид не инхибира протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP).

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Употреба при жени с детероден потенциал

Преди началото на лечението, при жени с детероден потенциал трябва да се потвърди отсъствието на бременност, да се осигурят подходящи консултации за ефективните методи на контрацепция и да се започне ефективна контрацепция. Пациентките, които приемат съдържащи естроген перорални контрацептиви, трябва да се информират за възможната загуба на ефективност поради диария и/или повръщане. Трябва да се използват допълнителни мерки за контрацепция до отшумяване на симптомите (вж. точка 4.5).

#### Бременност

Lojuxta е противопоказан при бременност. Няма надеждни данни за употребата му при бременни жени. Проучванията при животни показват токсичност за развитието (тератогенност, ембриотоксичност, вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен.

#### Кърмене

Не е известно дали ломитапид се екскретира в кърмата. Поради потенциала за нежелани реакции, доказан от резултатите от проучванията при животни с ломитапид (вж. точка 5.3), трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се спре приема на лекарствения продукт, като се има предвид значението на лекарствения продукт за майката.

#### Фертилитет

Не са наблюдавани нежелани реакции върху фертилитета при мъжки и женски плъхове, на които е прилаган ломитапид при системна експозиция (AUC) 4 до 5 пъти по-висока от тази при максималната препоръчителна доза за хора (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Lojuxta повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

Най-сериозните нежелани реакции при лечение са отклоненията в чернодробните аминотрансферази (вж. точка 4.4).

Най-честите нежелани реакции са стомашно-чревни ефекти. Стомашно-чревни нежелани реакции са съобщени от 27 (93%) от 29-те пациенти в клиничното проучване фаза 3. Диария е възникнала при 79% от пациентите, гадене при 65%, диспепсия при 38% и повръщане при 34%. Други реакции, съобщени от най-малко 20% от пациентите, включват абдоминална болка, абдоминален дискомфорт абдоминална дистензия, констипация и флатуленция. Стомашно-чревните нежелани реакции възникват по-често през фазата на проучването с увеличаване на дозата и намаляват, след като при пациентите се установи максимално поносимата доза ломитапид.

Стомашно-чревни, тежки по интензитет нежелани реакции са съобщени от 6 (21%) от 29 пациенти в клиничното проучване фаза 3, като най-честите са диария (4 пациенти, 14%); повръщане (3 пациенти, 10%); и абдоминална болка, подуване и/или дискомфорт (2 пациенти, 7%). Стомашно-чревните реакции са сред причините за ранно прекъсване на участието в проучването при 4 (14%) пациенти.

Най-често съобщаваните, тежки по интензитет нежелани реакции са диария (4 пациенти, 14%), повръщане (3 пациенти, 10%) и абдоминална дистензия, и повишена ALT (по 2 пациенти за всяка нежелана реакция, 7%).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по SOC (системо-органен клас) и по честота, като най-честите реакции са първи. По честотата нежеланите реакции се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 3 описва всички нежелани реакции, съобщени при 35 пациенти, лекувани в Проучване UP1001 фаза 2, Проучване UP1002/AEGR-733-005 фаза 3 и неговото разширение AEGR-733-012.

**Таблица 3: Честота на нежеланите реакции при пациенти с ХоФХ**

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Чести	Гастроентерит
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Намален апетит
	С неизвестна честота	Дехидратация
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяност Главоболие Мигрена
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария Гадене Повръщане Абдоминален дискомфорт Диспепсия Абдоминална болка Горна абдоминална болка Флатуленция Абдоминална дистензия Констипация

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
	Чести	Гастрит Ректален тенезъм Аерофагия Неотложна дефекация Еруктация Честа дефекация Стомашна дилатация Стомашно нарушение Гастроезофагеална рефлуксна болест Хемороидален кръвоизлив Регургитация
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Чернодробна стеатоза Хепатотоксичност Хепатомелагия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Екхимоза Папули Кожен обрив Ксантома
	С неизвестна честота	Алопеция
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	С неизвестна честота	Миалгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора
Изследвания	Много чести	Повишена аланин аминотрансфераза Повишена аспартат аминотрансфераза Намалено тегло
	Чести	Повишено международно нормализирано съотношение Повишена алкална фосфатаза в кръвта Понижен калий в кръвта Понижен каротин Отклонения в международното нормализирано съотношение Отклонения във функционалните чернодробни показатели Удължено протромбиново време Повишени трансаминази Понижен витамин Е Понижен витамин К

Таблица 4 описва всички нежелани реакции при участници, получавали монотерапия с ломитапид (N = 291), лекувани в проучвания фаза 2 при участници с повишени стойности на LDL-C (N = 462).



**Таблица 4: Честота на нежелани реакции при пациенти с повишени стойности на LDL-C**

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Нечести	Гастроентерит Стомашно-чревна инфекция Грип Назофарингит Синузит
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Анемия
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Намален апетит
	Нечести	Дехидратация Повишен апетит
Нарушения на нервната система	Нечести	Парестезия Сомнолентност
Нарушения на очите	Нечести	Подуване на очите
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Световъртеж
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Фарингеална лезия Кашличен синдром на горните дихателни пътища
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария Гадене Флатуленция
	Чести	Горна абдоминална болка Абдоминална дистензия Абдоминална болка Повръщане Абдоминален дискомфорт Диспепсия Еруктация Долна абдоминална болка Честа дефекация
	Нечести	Сухота в устата Твърди изпражнения Гастроезофагеална рефлуксна болест Абдоминална чувствителност Епигастрален дискомфорт Стомашна дилатация Хематемеза Кървоизлив в долната част на стомашно-чревния тракт Рефлуксен езофагит
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Хепатомелагия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Мехури Суха кожа Хиперхидроза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Мускулни спазми
	Нечести	Артралгия Миалгия Болка в крайник Подуване на ставите Мускулно потрепване
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Хематурия

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора Астения
	Нечести	Болка в гърдите Втрисане Ранно насищане Нарушения в походката Неразположение Пирексия
Изследвания	Чести	Повишена аланин аминотрансфераза Повишена аспаргат аминотрансфераза Повишени чернодробни ензими Отклонения във функционалните чернодробни показатели Понижен брой неутрофили Понижен брой бели кръвни клетки
	Нечести	Намалено тегло Повишен билирубин в кръвта Повишена гама-глутамилтрансфераза Повишен процент неутрофили Протеини в урината Удължено протромбиново време Отклонения във функционалните белодробни показатели Увеличен брой бели кръвни клетки

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

#### **4.9 Предозиране**

Няма специално лечение в случай на предозиране. В случай на предозиране пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и да бъдат предприети необходимите поддържащи мерки. Изследванията, свързани с чернодробната функция, трябва да бъдат наблюдавани. Хемодиализата е малко вероятно да бъде от полза, като се има предвид, че ломитапид се свързва в голяма степен с плазмените протеини.

При гризачи единични перорални дози ломитапид,  $\geq 600$  пъти по-високи от максималната препоръчителна доза за хора (1 mg/kg), се понасят добре. Максималната доза, прилагана на хора в клинични проучвания, е 200 mg като единична доза; не е имало нежелани реакции.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Липидопонижаващи средства, други липидопонижаващи средства. АТС код: C10AX12

## Механизъм на действие

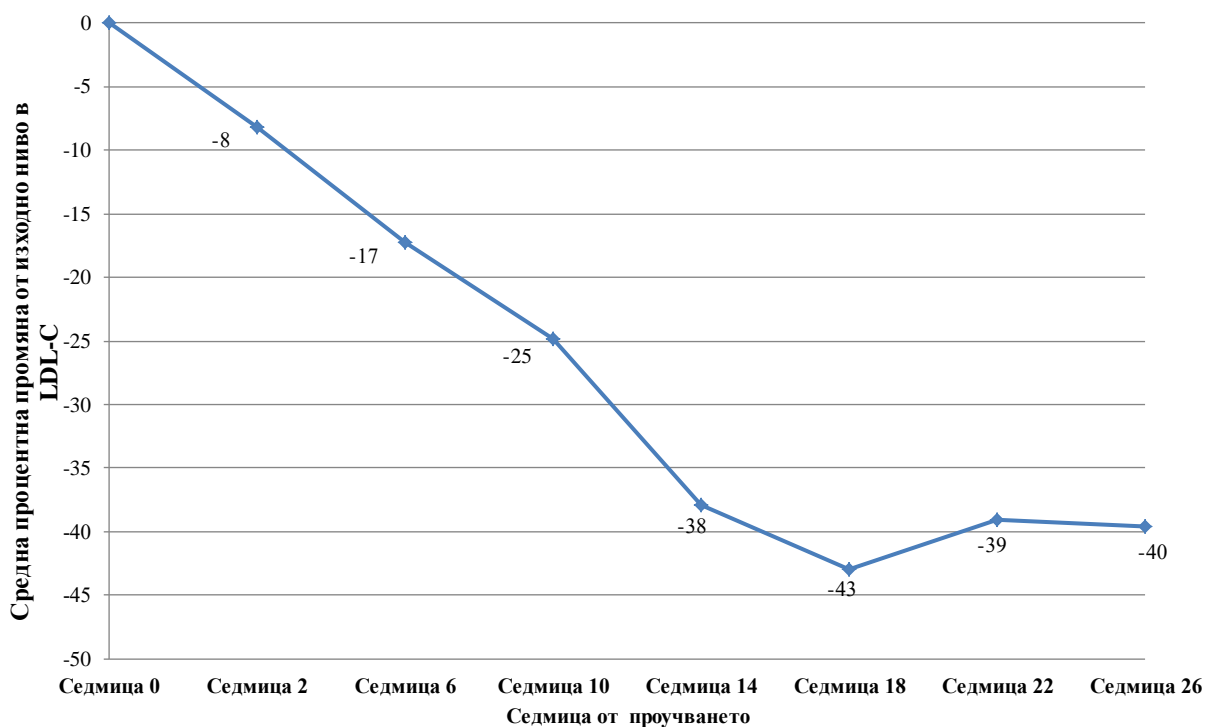
Ломитапид е селективен инхибитор на микрозомния трансферен протеин (МТР), вътреклетъчен протеин, пренасящ липидите, който се открива в лумена на ендоплазмения ретикулум и е отговорен за свързването и пренасянето на отделните липидни молекули между мембраните. МТР играе ключова роля при образуването на аполипопротеин В (apo В) в черния дроб и червата. Инхибирането на МТР намалява секрецията на липопротеини и концентрациите в кръвообращението на пренасяните от липопротеини липиди, включително холестерол и триглицериди.

## Клинична ефикасност и безопасност

Отворено проучване (UP1002/AEGR-733-005), с едно рамо оценява ефикасността и безопасността на ломитапид при едновременно прилагане с хранителен режим с ниско съдържание на мазнини и други липидопонижаващи терапии при възрастни пациенти с ХоФХ. При включване в изпитването пациентите са инструктирани да се придържат към хранителен режим с ниско съдържание на мазнини (< 20% от калориите се набавят от мазнини) и към тяхната липидопонижаваща терапия, включително афереза, ако е приложимо, от 6 седмици преди изходното ниво поне до седмица 26. Дозата ломитапид е увеличена от 5 mg до максималната поносима доза, не по-висока от 60 mg, определена индивидуално. След седмица 26 пациентите остават на ломитапид, за да се определят ефектите от дългосрочното лечение, като им е позволено да променят основната липидопонижаваща терапия. Протоколът на проучването включва общо 78 седмици на лечение.

В проучването са допуснати двадесет и девет пациенти, от които 23 достигат до седмица 78. Включени са шестнадесет мъже (55%) и 13 жени (45%) на средна възраст 30,7 години в диапазона от 18 до 55 години. Средната доза ломитапид през седмица 26 е 45 mg и 40 mg през седмица 78. В intent to treat (ITT) популацията през седмица 26 средната процентна промяна на LDL-C от изходното ниво е -40% ( $p < 0,001$ ). Средната процентна промяна от изходното ниво до седмица 26, изчислена чрез пренасяне на данни от последното наблюдение (LOCF) за всяка оценка, е показана на Фигура 1.

**Фигура 1: Средна процентна промяна на LDL-C от изходното ниво до седмица 26 (първична крайна точка) с използване на LOCF за всяка оценка (N = 29) в главното проучване за ефективност UP1002/AEGR-733-005**



Промените в липидите и липопротеините до седмица 26 и седмица 78 от лечението с ломитапид са представени в Таблица 5.

**Таблица 5: Абсолютни стойности и процентни промени от изходното ниво до седмици 26 и 78 в липидите и липопротеините (главно проучване за ефективност UP1002/AEGR-733-005)**

Параметър (единици)	Изходно ниво	Седмица 26/LOCF (N = 29)			Седмица 78 (N = 23)		
	Средно (Стандартно отклонение)	Средно (Стандартно отклонение)	% промяна	р-стойност <sup>б</sup>	Средно (Стандартно отклонение)	% промяна	р-стойност <sup>б</sup>
LDL-C, директен (mg/dl)	336 (114)	190 (104)	-40	< 0,001	210 (132)	-38	< 0,001
Общ холестерол (TC) (mg/dl)	430 (135)	258 (118)	-36	< 0,001	281 (149)	-35	< 0,001
Аполипопротеин В (apo B) (mg/dl)	259 (80)	148 (74)	-39	< 0,001	151 (89)	-43	< 0,001
Триглицериди (TG) (mg/dl) <sup>а</sup>	92	57	-45	0,009	59	-42	0,012
Холестерол в липопротеини, които не са с висока плътност (Non-HDL-C) (mg/dl)	386 (132)	217 (113)	-40	< 0,001	239 (146)	-39	< 0,001
Холестерол в липопротеини с много ниска плътност (VLDL-C) (mg/dl)	21 (10)	13 (9)	-29	0,012	16 (15)	-31	0,013
Липопротеин (а) (Lp(a)) (nmol/l) <sup>а</sup>	66	61	-13	0,094	72	-4	< 0,842
Холестерол в липопротеини с висока плътност (HDL-C) (mg/dl)	44 (11)	41 (13)	-7	0,072	43 (12)	-4,6	0,246

<sup>а</sup> За TG и Lp(a) е дадена медианата. р-стойността се основава на средната процентна промяна

<sup>б</sup> р-стойност за средната процентна промяна от изходното ниво въз основа на двоен t-тест

И през седмица 26, и през седмица 78 има значимо понижение на LDL-C, TC, apo B, TG, non-HDL-C, VLDL-C, а промените в HDL-C показват тенденция към понижаване през седмица 26 и се връщат до нивата от изходно ниво до седмица 78.

Ефектът от Лојухта върху сърдечносъдовата заболеваемост не е определен.

На изходно ниво 93% от пациентите приемат статин, 76% езетимиб, 10% ниацин, 3% секвестранти на жлъчните киселини и 62% получават афереза. До седмица 78 при петнадесет от 23 (65%) пациенти е намалена дозата на липидопонижаваща терапия, което включва планирани и непланирани намалявания/прекъсвания. Аферезата е преустановена през седмица 26 при 3 от

13 пациенти, подлагани на нея, а честотата е намалена при 3 пациенти, като ниските нива на LDL-C са запазени до седмица 78. Клиничните ползи от намаляване на основната липидопонижаваща терапия, включително аферезата, са несигурни.

От 23 пациенти, които достигат до седмица 78, при 19 (83%) има намаление на LDL-C  $\geq$  25%, като 8 (35%) са с LDL-C < 100 mg/dl и 1 с LDL-C < 70 mg/dl в тази времева точка.

При 10 пациенти в проучването има повишени стойности на AST и/или ALT > 3 x ULN (вж. Таблица 6).

**Таблица 6: Най-високи резултати за функционалните чернодробни показатели след първата доза (главно проучване за ефективност UP1002/AEGR-733-005)**

Параметър/отклонение	N (%)
ALT	
Брой пациенти с оценки	29
> 3 до $\leq$ 5 x ULN	6 (20,7)
> 5 до $\leq$ 10 x ULN	3 (10,3)
> 10 до $\leq$ 20 x ULN	1 (3,4)
> 20 x ULN	0
AST	
Брой пациенти с оценки	29
> 3 до $\leq$ 5 x ULN	5 (17,2)
> 5 до $\leq$ 10 x ULN	1 (3,4)
> 10 до $\leq$ 20 x ULN	0
> 20 x ULN	0

Повишените стойности на ALT и/или AST > 5 x ULN са овладяни чрез намаляване на дозата или временно спиране приема на ломитапид и всички пациенти са успели да продължат лечението с проучваното лекарство. Не са наблюдавани клинично значими покачвания на общия билирубин и алкалната фосфатаза. По време на клиничното проучване мастната тъкан в черния дроб при всички допуснати пациенти са измерени проспективно, чрез ЯМР (Таблица 7). Данните от лицата, които са преминали повторни измервания след спиране на ломитапид, показват, че натрупването на мазнини в черния дроб е обратимо, но не е известно дали остават хистологичните последствия.

**Таблица 7: Максимални окончателни промени в % мастна тъкан в черния дроб (главно проучване за ефективност UP1002/AEGR-733-005)**

Максимално абсолютно увеличение в % мастна тъкан в черния дроб	Фаза за проучване на ефикасност седмици 0-26 N (%)	Фаза за проучване на безопасност седмици 26-78 N (%)	Обща продължителност на изпитването седмици 0-78 N (%)
Брой подлежащи на оценка пациенти	22	22	23
≤ 5%	9 (41)	6 (27)	5 (22)
> 5% до ≤ 10%	6 (27)	8 (36)	8 (35)
> 10% до ≤ 15%	4 (18)	3 (14)	4 (17)
> 15% до ≤ 20%	1 (5)	4 (18)	3 (13)
> 20% до ≤ 25%	1 (5)	0	1 (4)
> 25%	1 (5)	1 (5)	2 (9)

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Lojuxta във всички подгрупи от педиатричната популация с ХоФХ (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този продукт. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за продукта и тази КХП съответно ще се актуализира.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Абсолютната перорална бионаличност на ломитапид е 7%. Абсорбцията не се ограничава от проникването на активното вещество през чревната бариера, а се влияе предимно от екстензивния ефект на първо преминаване. Пиковите плазмени концентрации на ломитапид се достигат 4-8 часа след перорално приложение. Фармакокинетиката на ломитапид е приблизително пропорционална на дозата при перорални единични дози в терапевтичния диапазон. По-високите от 60 mg дози предполагат тенденция за нелинейност и не се препоръчват.

При многократно прилагане  $C_{max}$  и AUC се увеличават приблизително пропорционално на дозата ломитапид.  $C_{max}$  и AUC нарастват и след богата на мазнини храна (съответно 77% и 58%), и след храна с ниско съдържание на мазнини (съответно 70% и 28%). Кумулирането на ломитапид в плазмата отговаря на прогнозираното след единична доза след перорално приложение над 25 mg веднъж дневно, до 4 седмици. Разликата при отделните пациенти по отношение на AUC на ломитапид е около 50%.

Кумулирането на ломитапид в стационарно състояние е 2,7 при 25 mg и 3,9 при 50 mg.

## Разпределение

След интравенозно приложение обемът на разпределение на ломитапид е висок (средно = 1 200 литра), въпреки високата степен (> 99,8%) на свързване с плазмените протеини. В проучвания при животни ломитапид е с висока концентрация (200-кратно) в черния дроб.

## Биотрансформация

Ломитапид се метаболизира екстензивно, предимно чрез CYP3A4. Изоформите на CYP 2E1, 1A2, 2B6, 2C8, и 2C19 участват в по-малка степен, а изоформите 2D6 и 2C9 не участват в метаболизма на ломитапид.

## Елиминиране

След прилагане на радиоизотопно маркиран перорален разтвор на здрави пациенти, 93% от приложената доза се възстановява в урината и фецеса. Приблизително 33% от радиоактивността се екскретира в урината като метаболити. Останалата част се екскретира във фецеса, основно като окислени метаболити. Елиминационният полуживот на ломитапид е приблизително 29 часа.

## Специални популации

Данните в основното клинично проучване са анализирани във връзка с влиянието на потенциалните ковариати върху експозицията на ломитапид. От изследваните параметри (раса, индекс на телесна маса (BMI), пол, тегло, възраст), само BMI може да се класифицира като потенциална ковариата.

### *Възраст и пол*

Възрастта (18- 64 години) или полът не оказват клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ломитапид. Ломитапид не е проучван при пациенти на възраст 65 или повече години.

### *Раса*

Не се изисква корекция на дозата при бели или при пациенти от латиноамерикански произход. Информацията е недостатъчна, за да се определи дали Lojuxta налага корекция на дозата при другите раси. Но тъй като лекарственият продукт се прилага с покачване на дозата в съответствие с безопасността и поносимостта за отделния пациент, не се препоръчва корекция в схемата на прилагане въз основа на расата.

### *Бъбречна недостатъчност*

При популацията с бъбречно увреждане ломитапид е проучван единствено при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD). Проучване на фармакокинетиката при пациенти с ESRD на хемодиализа показва 36% увеличение на средната плазмена концентрация на ломитапид в сравнение със съответстващите здрави пациенти от контролните групи. Не се засяга терминалният полуживот на ломитапид.

### *Чернодробна недостатъчност*

Проведено е отворено проучване с единична доза за оценка на фармакокинетиката на 60 mg ломитапид при здрави доброволци с нормална чернодробна функция в сравнение с пациенти с леко (Child-Pugh A) и умерено (Child-Pugh B) чернодробно увреждане. При пациенти с умерено чернодробно увреждане AUC и  $C_{max}$  на ломитапид са съответно 164% и 361% по-високи в сравнение с тези при здравите доброволци. При пациенти с леко чернодробно увреждане AUC и  $C_{max}$  на ломитапид са съответно 47% и 4% по-високи в сравнение с тези при здрави доброволци. Lojuxta не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh скор 10–15).

Ломитапид не е проучван при деца на възраст под 18 години.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологични проучвания с многократно перорално прилагане при гризачи и кучета главните находки, свързани с лекарството, са натрупване на липиди в тънкото черво и/или черния дроб, свързано с понижени нива на серумен холестерол и/или триглицериди. Тези промени са следствие от механизма на действие на ломитапид. Други чернодробни промени в проучванията за токсичност при многократни дози при плъхове и кучета включват повишени серумни аминотрансферази, подостро възпаление (само при плъхове) и некроза на единични клетки. В 1-годишно проучване с многократни дози при кучета не са налице микроскопски промени в черния дроб, въпреки че серумният AST бележи минимално увеличение при женските.

При гризачи се наблюдавана белодробна хистиоцитоза. При кучета е наблюдавано понижаване в параметрите на червените кръвни клетки, както и пойкилоцитоза и/или анизоцитоза. В 6-месечно проучване с кучета е наблюдавана тестикуларна токсичност при експозиция, надвишаваща 205 пъти експозицията при хора (AUC) при 60 mg. Не са наблюдавани нежелани реакции върху тестисите в 1-годишно проучване с кучета при експозиция, надвишаваща 64 пъти експозицията при хора при 60 mg.

В проучване за карциногенност при мишки с определен хранителен режим, ломитапид е прилаган до 104 седмици с дози, вариращи от 0,3 до 45 mg/kg/ден. Наблюдава се статистически значимо нарастване на честотата на чернодробен аденом и карцином при дози  $\geq 1,5$  mg/kg/ден при мъжките ( $\geq 2$  пъти експозицията при хора при 60 mg на ден, въз основа на AUC) и  $\geq 7,5$  mg/kg/ден при женските ( $\geq 9$  пъти експозицията при хора при 60 mg, въз основа на AUC). Честотата на карцином на тънкото черво и/или комбиниран аденом и карцином (редки тумори при мишки) се увеличава значимо при дози  $\geq 15$  mg/kg/ден при мъжките ( $\geq 26$  пъти експозицията при хора при 60 mg, въз основа на AUC) и 15 mg/kg/ден при женските (22 пъти експозицията при хора при 60 mg, въз основа на AUC).

При проучване за карциногенност при плъхове, ломитапид е прилаган перорално до 99 седмици при дози до 7,5 mg/kg/ден при мъжки и 2,0 mg/kg/ден при женските. При мъжките и женските е наблюдавана фокална чернодробна фиброза, а само при мъжки плъхове е наблюдавана чернодробна кистозна дегенерация. Във високи дози при мъжките е наблюдавана по-голяма честота на ацинарен аденом на панкреаса при експозиция 6 пъти по-висока от експозиция при хора при 60 mg въз основа на AUC.

Ломитапид не проявява мутагенност или генотоксичност в набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания.

Ломитапид не оказва ефект върху репродуктивната функция при женски плъхове при дози до 1 mg/kg или при мъжки плъхове при дози до 5 mg/kg. Системната експозиция на ломитапид при тези дози е оценена като 4 пъти (женски плъхове) и 5 пъти (мъжки плъхове) по-висока от експозицията при хора при 60 mg въз основа на AUC.

Ломитапид е тератогенен при плъхове, но не показва токсичност за майката при експозиция (AUC), оценена като два пъти по-висока от експозицията при хора при 60 mg. Няма доказателства за ембриофетална токсичност при зайци при доза 3 пъти по-висока от максималната препоръчителна доза за хора (MRHD) 60 mg, въз основа на телесната повърхност. Наблюдавана е ембриофетална токсичност при зайци, но няма токсичност за майката при доза  $\geq 6,5$  пъти по-висока от MRHD. При порове ломитапид е едновременно токсичен за майката и тератогенен при доза  $< 1$  път MRHD.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Прежелатинизирано нишесте (царевично)  
Натриев нишестен гликолат (Тип А)  
Микрокристална целулоза  
Лактозен монохидрат  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Магнезиев стеарат

#### Състав на капсулата

*Lojuxta 5 mg, 10 mg твърди капсули*

Желатин  
Титанов диоксид (E171)  
Червен железен оксид (E172)

*Lojuxta 20 mg твърди капсули*

Желатин  
Титанов диоксид (E171)

*Lojuxta 30 mg твърди капсули*

Желатин  
Титанов диоксид (E171)  
Червен железен оксид (E172)  
Жълт железен оксид (E172)

*Lojuxta 40 mg, 60 mg твърди капсули*

Желатин  
Титанов диоксид (E171)  
Жълт железен оксид (E172)

#### Печатно мастило

Шеллак  
Черен железен оксид (E172)  
Пропиленгликол

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30 °С.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) с индукционно запечатване от полиестер/алуминиево фолио/картон и капачка на винт от полипропилен.

Видовете опаковки са:  
28 капсули

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amryt Pharmaceuticals DAC  
45 Mespil Road  
Dublin 4  
Ирландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 31 юли 2013 г.

Дата на последно подновяване: 26 Май 2023

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Diapharm GmbH & Co. KG  
Am Mittelhafen 56  
48155 Münster  
Германия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускане на пазара ПРУ ще осигури обучителен пакет, предназначен за лекарите, които се очаква да предписват/използват ломитапид.

Обучителният пакет за лекари трябва да съдържа:

- кратка характеристика на продукта;
- наръчник за предписващия лекар;
- брошури за пациентите;
- сигнални карти на пациента.

ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителните материали, заедно с план за комуникация, с националния компетентен орган във всяка държава членка, преди разпространението на продукта на нейна територия.

## **Наръчникът за предписващия лекар трябва да включва следните основни елементи:**

### Подходящ подбор на пациенти

- лечението с Lojuxta трябва да започне и да се наблюдава от лекар с опит в лечението на липидни нарушения;
- Lojuxta е тератогенен при неклинични проучвания; жените с детероден потенциал не трябва да са бременни и трябва да използват ефективна контрацепция преди начало на лечението;

### Стомашно-чревни (GI) ефекти

- информация за нежеланите реакции, включително диария, гадене, флатуленция, абдоминална болка или дискомфорт, абдоминална дистензия, повръщане, диспепсия, еруктация и намален апетит;
- противопоказание за употреба при пациенти с известни сериозни или хронични заболявания на червата, като възпалително заболяване на червата или малабсорбция;
- препоръка за постепенно повишаване на дозата Lojuxta, за да се подобри поносимостта към лекарството;
- препоръка към пациентите относно:
  - необходимостта да спазват хранителен режим с ниско съдържание на мазнини (т.е. пациентите трябва да спазват диета, която осигурява по-малко от 20% от енергията от мазнини);
  - времето на прием на лекарството (Lojuxta трябва да се приема на гладно, най-малко 2 часа след вечеря);
  - необходимостта да се приемат хранителни добавки всеки ден (т.е. 400 IU витамин Е, приблизително 200 mg линолева киселина, 110 mg ейкозапентенова киселина (EPA), 210 mg алфа-линоленова киселина (ALA) и 80 mg докозахексенова киселина (DHA) на ден).

### Чернодробни събития, свързани с повишени стойности на аминотрансферазите и прогресиращо чернодробно заболяване

- информация за противопоказанието при пациенти със съществуващо умерено или тежко чернодробно увреждане/заболяване, включително при пациенти с необясними персистиращи отклонения в показателите на функционалните чернодробни тестове;
- информация за клиничните находки (т.е. увеличени стойности на чернодробни ензими и стеатоза) при пациенти, лекувани с Lojuxta във фазата на разработване;
- препоръчва се повишено внимание, ако Lojuxta се използва с други хепатотоксични лекарствени продукти и по-често проследяване чрез чернодробни тестове;
- препоръка към пациентите относно риска при едновременен прием на алкохол;
- препоръка за проследяване на чернодробната функция (измерване на чернодробни ензими и общия билирубин) преди и по време на лечение с Lojuxta и рутинен скрининг за откриване на наличието на стеатохепатит и чернодробна фиброза, включително конкретни детайли от скрининговите тестове на изходно ниво и ежегодно, както следва:
  - резонанс за еластичност на тъканите, напр. Фиброскан, акустична лъчева импулсна визуализация (ARFI) или магнитно-резонансна (MR) еластография;
  - измерване на биомаркерите и/или методи за оценка. Това трябва да включва най-малко по един маркер от всяка от следните категории:
    - гама-GT, серумен албумин (чернодробно увреждане);
    - високо чувствителен C-реактивен протеин (hs-CRP), скорост на утаяване на еритроцити (ESR), Фрагмент СК-18, NashTest (чернодробно възпаление);
    - Анализ Enhanced Liver Fibrosis (ELF), Фиброметър, съотношение AST/ALT, резултат Fib-4, Фибротест (чернодробна фиброза);

## Употреба при жени с детероден потенциал

- ломитапид е тератогенен при неклинични проучвания и противопоказан при жени, които са бременни или могат да забременеят. Забременелите жени трябва да се консултират и насочат към специалист по тератология;
- преди началото на лечение при жени с детероден потенциал:
  - трябва да се потвърди отсъствието на бременност;
  - трябва да се осигурят подходящи консултации за ефективните методи на контрацепция и да започне ефективна контрацепция;
- предупреждение за възможната загуба на ефективност на пероралните контрацептиви, поради диария или повръщане, и необходимостта от допълнителна контрацепция до 7 дни след отшумяване на симптомите;
- жената трябва да съобщи на своя лекар незабавно, ако подозира бременност.

## Лекарствени взаимодействия

- информация за взаимодействията с инхибитори и индуктори на CYP3A4, кумаринови антикоагуланти, статини, субстрати на P-гр, перорални контрацептиви, секвестранти на жлъчните киселини и сок от грейпфрут;
- значение на добавянето на мастни киселини и разтворими витамини;
- спазването на схемата на прилагане на добавките трябва да се проверява при редовните прегледи и да се подчертава значението му.

## **Обучителни материали за пациентите**

Информация, че обучителните материали за пациентите, включени в пакета на предписващия лекар, могат да се използват за консултиране на пациентите.

На всички пациенти, към момента на започване на лечение с Lojuxta, трябва да се предостави копие от брошурата за пациента и сигнална карта на пациента.

Пациентите трябва да се информират за необходимостта да носят сигналната карта със себе си и да я показват на всички лекари, които ги лекуват.

## Световен оценен регистър за наблюдение на ломитапид (LOWER)

Информация относно наличието и значението на регистъра, който има за цел систематично събиране на информация за резултатите за ефективност и безопасност при лекувани с ломитапид пациенти.

Предписващите лекари се насърчават да включват всички пациенти, лекувани с Lojuxta, в световния регистър.

## **Брошура за пациента**

Брошурата за пациента трябва да включва следните основни елементи:

- да не се приема Lojuxta, ако пациентът има чернодробни проблеми или необясними отклонения в показателите на функционалните чернодробни тестове;
- информация, че ломитапид може да причини чернодробни проблеми;
- необходимостта пациентът да уведоми своя лекар, ако е имал чернодробни проблеми в миналото;
- необходимостта пациентът да уведоми своя лекар за всички други лекарства, които приема, като трябва да се обърне специално внимание, ако едновременно приеманите лекарства могат да причинят чернодробни проблеми;
- симптоми на чернодробно заболяване, при които пациентът трябва да се консултира с лекар;
- обяснение за необходимите видове изследвания (образни и кръвни) за проверка на чернодробната функция и значението на редовното им извършване;
- информация, че ломитапид е тератогенен при неклинични проучвания и не трябва да се приема при бременност или от пациенти, които се опитват да забременеят;
- жените с детероден потенциал трябва да използват адекватни противозачатъчни средства и да

уведомят своя лекар незабавно, ако подозират бременност;

- Лојухта може да причини диария и повръщане, като в такива случаи пациентите, използващи перорална контрацепция, трябва да използват допълнителна контрацепция в продължение на 7 дни след отшумяване на симптомите;
- информация за взаимодействията с инхибитори и индуктори на СYP3A4, кумаринови антикоагуланти, статини, субстрати на Р-gp, перорални контрацептиви, секвестранти на жлъчните киселини и сок от грейпфрут;
- необходимостта да се избягва алкохол;
- необходимостта да се избягва сок от грейпфрут;
- значение на добавянето на мастни киселини и разтворими витамини (витамин Е);
- информация за важноста да се спазва хранителен режим с ниско съдържание на мазнини (хранителен режим, който осигурява по-малко от 20% от енергията от мазнини);
- информация Лојухта да се приема преди лягане с вода, най-малко 2 часа след вечеря и без храна;
- информация относно наличието и значението на Световния оценъчен регистър за наблюдение на Lomitapide, който има за цел систематично събиране на информация за резултатите за ефективност и безопасност при лекувани с ломитапид пациенти.

### Сигнална карта на пациента

Целта на сигналната карта на пациента е да информира медицинските специалисти за потенциалните лекарствени взаимодействия преди предписване на допълнителен лекарствен продукт. Пациентите се инструктират да носят тази карта и да я показват на всички лекари, които ги лекуват.

Тази карта дава информация за взаимодействията с:

- инхибитори на СYP 3A4;
- индуктори на СYP 3A4;
- кумаринови антикоагуланти;
- статини;
- субстрати на Р-gp;
- съдържащи естроген перорални контрацептиви.

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В рамките на посочения период ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Неинтервенционално PAES: за да се оцени ефектът от лечението с ломитапид върху големи нежелани сърдечносъдови събития (МАСЕ), ПРУ трябва да проведе и предостави резултатите от обсервационно, многоцентрово, дългосрочно, отворено, ретроспективно и проспективно проучване при пациенти от ЕС с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.	30 юни 2027 г.

#### Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА

Това е разрешаване за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

Описание	Срок
<p>Регистър LOWER – дългосрочно, проспективно, обсервационно проучване за систематично събиране на информация за резултатите за безопасност и ефективност при лекувани с ломитапид пациенти и за оценка на появата и резултатите за бременност при жени с репродуктивен потенциал, лекувани с ломитапид, които решават да продължат бременността след консултация с тератолог.</p> <p>Заявителят ще започне дългосрочно проспективно обсервационно проучване за систематично събиране на информация за резултатите за безопасност и ефективност при лекувани с ломитапид пациенти.</p> <p>Целите на проучването са:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Да се оцени възникването на следните събития при лекувани с ломитапид пациенти:<ul style="list-style-type: none"><li>○ чернодробни събития;</li><li>○ стомашно-чревни събития;</li><li>○ тумори на тънкото черво, чернодробни, колоректални и панкреасни тумори;</li><li>○ свързани с коагулопатия събития;</li><li>○ големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE);</li><li>○ смърт, включително причина за смъртта.</li></ul></li><li>• Да се оцени настъпването на и изхода от бременност при жени с репродуктивен потенциал, лекувани с ломитапид, които решават да продължат бременността си след консултация с тератолог. Резултатът от първостепенен интерес са големи вродени аномалии.</li><li>• Да се оцени дългосрочната ефективност на ломитапид при поддържане на контрол на серумните нива на липидите в клиничната практика.</li><li>• Да се оцени дали предписващите ломитапид лекари спазват препоръките за скрининг и наблюдение, посочени в продуктовата информация и обучителните материали.</li></ul>	<p>Годишен доклад ще се подава към момента на годишна преоценка.</p>



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И БУТИЛКА (5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg и 60 mg)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Lojuxta 5 mg твърди капсули  
Lojuxta 10 mg твърди капсули  
Lojuxta 20 mg твърди капсули  
Lojuxta 30 mg твърди капсули  
Lojuxta 40 mg твърди капсули  
Lojuxta 60 mg твърди капсули  
ломитапид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа ломитапидов мезилат, еквивалентен на 5 mg ломитапид.  
Всяка твърда капсула съдържа ломитапидов мезилат, еквивалентен на 10 mg ломитапид.  
Всяка твърда капсула съдържа ломитапидов мезилат, еквивалентен на 20 mg ломитапид.  
Всяка твърда капсула съдържа ломитапидов мезилат, еквивалентен на 30 mg ломитапид.  
Всяка твърда капсула съдържа ломитапидов мезилат, еквивалентен на 40 mg ломитапид.  
Всяка твърда капсула съдържа ломитапидов мезилат, еквивалентен на 60 mg ломитапид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза.  
За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърди капсули  
28 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 30 °С.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amryt Pharmaceuticals DAC  
45 Mespil Road  
Dublin 4  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

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

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

**Lojuxta 5 mg твърди капсули**  
**Lojuxta 10 mg твърди капсули**  
**Lojuxta 20 mg твърди капсули**  
ломитапид (lomitapide)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Lojuxta и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Lojuxta
3. Как да приемате Lojuxta
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Lojuxta
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Lojuxta и за какво се използва

Lojuxta съдържа активно вещество, наречено ломитапид. Ломитапид е липидопонижаващо средство, което действа чрез блокиране на действието на микрозомния триглицерид-трансферен протеин. Този протеин се намира в черния дроб и клетките на червата, където участва в свързването на мастните вещества до по-големи частици, които след това се освобождават в кръвообращението. Чрез блокиране на този протеин лекарството намалява нивата на мазнини и холестерол (липиди) в кръвта.

Lojuxta се използва за лечение на възрастни пациенти с много високи нива на холестерол, причинени от наследствено заболяване (хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия или ХоФХ). То обикновено се предава едновременно от бащата и от майката, които също имат висок холестерол, унаследен от техните родители. Нивата на „лошия“ холестерол при тези пациенти са много високи от много ранна възраст. „Лошият“ холестерол може да доведе до сърдечен инфаркт, удар или други събития в ранна възраст. Lojuxta се използва с хранителен режим с ниско съдържание на мазнини и други понижаващи липидите лечения, за намаляване на нивата на холестерола.

Lojuxta може да понижи кръвните нива на:

- холестерола („лош“ холестерол) в липопротеините с ниска плътност (LDL)
- общия холестерол
- аполипопротеин-В, протеин, който пренася „лошия холестерол“ в кръвта
- триглицеридите (пренасяни в кръвта мазнини)

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Lojuxta

### Не приемайте Lojuxta

- ако сте алергични към ломитапид или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако имате чернодробни проблеми или необясними отклонения в показателите на функционалните чернодробни тестове;
- ако имате проблеми с червата или не можете да абсорбирате храна от червата
- ако приемате повече от 40 mg симвастатин на ден (друго лекарство, използвано за понижаване на холестерола, вижте точка „Други лекарства и Lojuxta”);
- ако приемате някое от следните лекарства, които влияят на начина, по който ломитапид се разгражда в организма:
  - итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол, позаконазол (за гъбични инфекции);
  - телитромицин, кларитромицин, еритромицин (за бактериални инфекции)
  - индинавир, нелфинавин, саквинавир, ритонавир (за ХИВ инфекция);
  - дилитиазем, верапамил (за високо кръвно налягане или стенокардия) и дронедарон (за регулиране на сърдечния ритъм);
- ако сте бременна, опитвате се да забременеете или мислите, че може да сте бременна (вижте точка 2 „Бременност и кърмене“).

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Lojuxta, ако:

- сте имали чернодробни проблеми, включително чернодробни проблеми при прием на други лекарства.  
Тези капсули могат да предизвикат нежелани реакции, които може също да са симптоми на проблеми с черния дроб. Тези нежелани реакции са описани в точка 4. Вие трябва незабавно да уведомите Вашия лекар, ако почувствате някой от тези признаци или симптоми, тъй като те могат да са причинени от увреждане на черния дроб. Лекарят ще Ви назначи кръвен тест, за да провери работата на черния дроб, преди да започнете прием на капсулите, при увеличаване на дозата Ви и редовно в хода на лечението. Тези кръвни тестове ще помогнат на лекаря да коригира дозата Ви. Ако тестовете покажат някакви проблеми с черния дроб, лекарят може да реши да намали дозата Ви или да прекрати лечението.

В някои случаи може да възникне загуба на течности/дехидратация, напр. при повръщане, гадене и диария. Важно е да се избегне обезводняване чрез пиене на достатъчно течности (вижте точка 4).

### Деца и юноши

Не са провеждани проучвания при деца и юноши на възраст под 18 години. Поради това не се препоръчва употреба на това лекарство при деца и юноши.

### Други лекарства и Lojuxta

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Другите лекарства могат да повлияят на начина на действие на Lojuxta. Не приемайте следните лекарства с Lojuxta:

- някои лекарства за бактериална, гъбична или ХИВ инфекция (вижте точка 2 „Не приемайте Lojuxta“);
- някои лекарства за високо кръвно налягане, стенокардия или за регулиране на сърдечния ритъм (вижте точка 2 „Не приемайте Lojuxta“).

Трябва да уведомите Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства, тъй като е възможно да се наложи промяна на дозата Lojuxta:



- лекарства, които понижават холестерола (напр. аторвастатин);
- комбинирани перорални контрацептиви (напр. етинилестрадиол, норгестимат);
- глюкокортикоиди (напр. беклометазон, преднизолон), стероидни лекарства, използвани за лечение на възпаление при заболявания като тежка астма, артрит;
- лекарства за лечение на рак (напр. бикалутаид, лапатиниб, метотрексат, нилотиниб, пазопаниб, тамоксифен) или на гадене/повръщане в следствие на лечение на рак (напр. фосапрепитант);
- лекарства за понижаване на активността на имунната система (напр. циклоспорин, такролимус);
- лекарства за лечение на бактериални или гъбични инфекции (напр. нафцилин, азитромицин, рокситромицин, клотримазол);
- лекарства за лечение и предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци (напр. цилостазол, тикагрелор);
- лекарства за лечение на стенокардия – гръдна болка, причинена от сърцето (напр. ранолазин);
- лекарства за понижаване на кръвното налягане (напр. амлодипин, лацидипин);
- лекарства за регулиране на сърдечния ритъм (напр. амиодарон);
- лекарства за лечение на епилепсия (напр. фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин);
- лекарства за лечение на диабет (напр. пиоглитазон, линаглиптин);
- лекарства за лечение на туберкулоза (напр. изониазид, рифампицин);
- тетрациклинови антибиотици за лечение на инфекции, като инфекции на пикочните пътища;
- лекарства за лечение на тревожни разстройства и депресия (напр. алпразолам, флуоксетин, флувоксамин);
- антиациди (напр. ранитидин, циметидин);
- аминоклутетимид – лекарство, използвано за лечение на синдрома на Кушинг;
- лекарства за лечение на тежка форма на акне (напр. изотретиноин);
- парацетамол – за лечение на болка;
- лекарства за лечение на кистозна фиброза (напр. ивакафтор);
- лекарства за лечение на уринарна инконтиненция (напр. пропиверин);
- лекарства за лечение на ниски нива на натрий в кръвта (напр. толваптан);
- лекарства за лечение на прекомерна сънливост през деня (напр. модафинил);
- някои билкови лекарства:
  - жълт кантарион (за депресия);
  - гинко (за подобряване на паметта);
  - хидрастис (за възпаление и инфекция).

Lojuxta може да повлияе на начина на действие на другите лекарства. Незабавно уведомете Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства:

- перорални контрацептиви (вижте точка 2 „Бременност и кърмене“);
- други лекарства за понижаване на холестерола като:
  - статини, напр. симвастатин. Рискът от увреждане на черния дроб се повишава, когато лекарството се използва едновременно със статини. Възможно е да възникнат болки в мускулите (миалгия) или слабост (миопатия). **Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако почувствате необясними мускулни болки, чувствителност или слабост.** Не трябва да приемате повече от 40 mg симвастатин при употреба на Lojuxta (вижте точка 2 „Не приемайте Lojuxta“);
- кумаринови антикоагуланти за разреждане на кръвта (напр. варфарин);
- лекарства за лечение на рак (напр. еверолимус, иматиниб, лапатиниб, нилотиниб, топотекан);
- лекарства за понижаване на активността на имунната система (напр. сиролимус);
- лекарства за лечение на ХИВ (напр. маравирок);
- лекарства за лечение и предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци (напр. дабигатран етексилат);

- лекарства за лечение на стенокардия – гръдна болка, причинена от сърцето (напр. ранолазин);
- лекарства за понижаване на кръвното налягане (напр. талинолол, алискирен, амбризентан);
- лекарства за регулиране на сърдечния ритъм (напр. дигоксин);
- лекарства за лечение на диабет (напр. саксаглиптин, ситаглиптин);
- други лекарства за лечение на подагра (напр. колхицин);
- лекарства за лечение на ниски нива на натрий в кръвта (напр. толваптан);
- антихистаминови лекарства за лечение на сенна хрема (напр. фексофенадин);

### **Lojuxta с храна, напитки и алкохол**

- Не пийте никакъв вид сок от грейпфрут.
- Употребата на алкохол не се препоръчва при лечение с Lojuxta.
- Може да е необходима корекция на дозата Lojuxta, ако приемате масло от лютивamenta или севилски портокали.
- За да ограничите възможността за стомашни проблеми, трябва да спазвате хранителен режим с ниско съдържание на мазнини, докато приемате лекарството. Консултирайте се с диетолог, за да разберете какво е позволено да ядете, докато приемате Lojuxta.

### **Бременност и кърмене**

Не приемайте това лекарство, ако сте бременна, опитвате се да забременеете или мислите, че може да сте бременна, тъй като има възможност то да увреди плода. Ако забременеете, докато приемате лекарството, свържете се незабавно с Вашия лекар и спрете приема на капсулите.

#### **Бременност**

- Преди начало на лечението трябва да се уверите, че не сте бременна и че използвате ефективна контрацепция, както е указано от Вашия лекар. Ако използвате контрацептивни таблетки и страдате от епизоди на диария или повръщане, продължаващи повече от 2 дни, трябва да използвате алтернативен метод за контрацепция (напр. презервативи, диафрагма) в продължение на 7 дни след спиране на симптомите.
- Ако след започване на лечението с Lojuxta решите, че искате да забременеете, уведомете Вашия лекар, тъй като лечението Ви трябва да се промени.

#### **Кърмене**

- Не е известно дали Lojuxta преминава в кърмата. Уведомете Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. Вашият лекар може да Ви препоръча да спрете приема на Lojuxta или да спрете кърменето.

### **Шофиране и работа с машини**

Лечението може да засегне способността за шофиране и работа с машини. Ако се почувствате замаяни при лечение, не шофирайте и не работете с машини, докато не се почувствате по-добре.

### **Lojuxta съдържа лактоза и натрий**

Ако сте уведомени от Вашия лекар, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да приемате това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Lojuxta**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Тези капсули трябва да се назначат

от лекар, който има опит в лечението на липидни нарушения и който ще Ви наблюдава редовно.

Препоръчителната начална доза е една капсула от 5 mg на ден. С течение на времето Вашият лекар може да увеличи дозата постепенно до максимум 60 mg на ден. Вашият лекар ще Ви каже:

- каква доза да приемате и за какъв период;
- кога да увеличите или да намалите дозата.

Не променяйте дозата сами.

- Вземайте лекарството веднъж дневно преди лягане с чаша вода, най-малко 2 часа след вечеря (вижте точка 2 „Lojuxta с храна, напитки и алкохол“).
- Не приемайте лекарството с храна, тъй като това може да причини стомашни проблеми (вижте точка 2 „Lojuxta с храна, напитки и алкохол“).
- Ако приемате друго лекарство, което понижава холестерола чрез свързване с жлъчните киселини, напр. колесевелам или холестирамин, вземете лекарството, което се свързва с жлъчните киселини, най-малко **4 часа преди или 4 часа след** прием на Lojuxta.

Поради възможността за взаимодействия с други лекарства, Вашият лекар може да промени времето от деня, по което приемате лекарствата. Алтернативно, Вашият лекар може да намали дозата на Lojuxta. Информирайте Вашия лекар за всички промени в лекарствата, които приемате.

Освен това докато приемате лекарството трябва ежедневно да приемате добавки, съдържащи витамин Е и незаменими мастни киселини (омега-3 и омега-6). Обичайната доза, която трябва да приемате, е описана по-долу. Попитайте Вашия лекар или диетолог как да си набавите тези добавки. Вижте точка 2 „Lojuxta с храна, напитки и алкохол“

<b>Дневно количество</b>	
<b>витамин Е</b>	400 IU*
<b>Омега-3</b>	<b>Приблизително</b>
EPA	110 mg*
DHA	80 mg*
ALA	210 mg*
<b>Омега-6</b>	
Линолова киселина	200 mg*

\* IU – международни единици, mg - милиграми

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Lojuxta**

Свържете се незабавно с Вашия лекар или фармацевт.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Lojuxta**

Вземете обичайната доза в обичайния час на следващия ден. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

#### **Ако сте спрели приема на Lojuxta**

Ако спрете приема на лекарството, Вашият холестерол може отново да се покачи. Трябва да се свържете с Вашия лекар, преди да спрете приема на лекарството.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

##### **Сериозни нежелани реакции:**

- отклонения в кръвните тестове за чернодробната функция са съобщавани често (могат да засегнат до 1 на 10 човека). Признаците и симптомите на чернодробни проблеми включват:
  - гадене;
  - повръщане;
  - стомашна болка;
  - мускулни болки;
  - повишена температура;
  - пожълтяване на кожата или бялото на очите;
  - по-силно усещане за умора от обикновено;
  - усещане, че имате грип.

**Уведомете Вашия лекар незабавно**, ако имате някои от тези симптоми, тъй като Вашият лекар може да реши да прекрати лечението.

Възниквали са и следните други нежелани реакции:

##### **Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 човека):**

- диария;
- гадене и повръщане;
- стомашна болка, дискомфорт или подуване на стомаха;
- намален апетит;
- лошо храносмилане;
- флатулентния (газове);
- запек;
- загуба на тегло.

##### **Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)**

- възпаление на стомаха и червата, което причинява диария и повръщане;
- регургитация (връщане на храна);
- оригване;
- усещане за непълна дефекация (изхождане), спешна нужда за дефекация;
- кръвене от ректума (ануса) или кръв в изпражненията;
- замаяност, главоболие, мигрена;
- отпадналост, липса на енергия и обща слабост;
- уголемен, увреден или затлъстял черен дроб;
- полилавяване на кожата, твърди подутини по кожата, обрив, жълти подутини по кожата;
- промени в тестовете за съсирване на кръвта;
- промени в броя на кръвните клетки;
- понижаване на нивата на калий, каротин, витамин Е, витамин К в кръвта;
- мускулни спазми;

##### **Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)**

- грип или настинка, повишена температура, възпаление на синусите, кашлица;
- нисък брой червени кръвни клетки (анемия);
- обезводняване, сухота в устата;
- повишен апетит;
- парене или боцкане по кожата;
- подуване на очите;

- язва или болезнено място в гърлото;
- повръщане на кръв;
- суха кожа;
- мехури;
- прекомерно потене;
- болка или подуване на ставите, болка в ръцете или краката;
- мускулна болка;
- кръв или белтък в урината;
- гръдна болка;
- промени в походката;
- отклонения в показателите на функционалните тестове на белите дробове.

#### **С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**

- косопад (алопеция)
- мускулна болка (миалгия)
- загуба на течности, която може да предизвика главоболие, сухота в устата, замаяност, умора или загуба на съзнание (дехидратация)

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Lojuxta**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 30 °С.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа Lojuxta**

- Активното вещество е ломитапид.  
Lojuxta 5 mg: всяка твърда капсула съдържа ломитапидов мезилат, еквивалентен на 5 mg ломитапид.  
Lojuxta 10 mg: всяка твърда капсула съдържа ломитапидов мезилат, еквивалентен на 10 mg ломитапид.  
Lojuxta 20 mg: всяка твърда капсула съдържа ломитапидов мезилат, еквивалентен на 20 mg ломитапид.
- Другите съставки са: прежелатинизирано нишесте, натриев нишестен гликолат (Тип А), микрокристална целулоза, лактоза монохидрат, колоиден безводен силициев диоксид и магнезиев стеарат (вижте точка 2 „Lojuxta съдържа лактоза и натрий“).

Състав на капсулата:

- Съставът на капсулите 5 mg и 10 mg е желатин, титанов диоксид (E171) и червен железен оксид (E172).
- Съставът на капсулата 20 mg е желатин и титанов диоксид (E171).
- Върху всички капсули има безвредно черно печатно мастило.

#### **Как изглежда Lojuxta и какво съдържа опаковката**

- Lojuxta 5 mg е твърда капсула с оранжево капаче/оранжево тяло, с надпис „5 mg“ върху тялото и надпис „A733“ върху капачето, отпечатани с черно мастило.
- Lojuxta 10 mg е твърда капсула с оранжево капаче/бяло тяло с надпис „10 mg“ върху тялото и надпис „A733“ върху капачето, отпечатани с черно мастило.
- Lojuxta 20 mg е твърда капсула с бяло капаче/бяло тяло с надпис „20 mg“ върху тялото и надпис „A733“ върху капачето, отпечатани с черно мастило.

Видовете опаковки са:

28 капсули

#### **Притежател на разрешението за употреба**

Amryt Pharmaceuticals DAC  
45 Mespil Road  
Dublin 4  
Ирландия

#### **Производител**

Diapharm GmbH & Co. KG  
Am Mittelhafen 56  
48155 Münster  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

Chiesi sa/nv  
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

#### **Lietuva**

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

#### **България**

ExCEEEd Orphan s.r.o.  
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00  
Czech republic  
Тел.: +359 888 918 090  
pv.global@exceedorphan.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Chiesi sa/nv  
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Deutschland**

Chiesi GmbH  
Tel: + 49 40 89724-0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Chiesi S.A.S.  
Tél: + 33 1 47688899

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Chiesi Pharma AB  
Sími: +46 8 753 35 20

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Österreich**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Chiesi Pharma AB  
Tel: +46 8 753 35 20

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката.**

Това лекарство е разрешено за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за лекарството. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка съответно ще се актуализира.

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.



## Листовка: информация за потребителя

**Lojuxta 30 mg твърди капсули**

**Lojuxta 40 mg твърди капсули**

**Lojuxta 60 mg твърди капсули**

ломитапид (lomitapide)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Lojuxta и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Lojuxta
3. Как да приемате Lojuxta
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Lojuxta
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява Lojuxta и за какво се използва

Lojuxta съдържа активно вещество, наречено ломитапид. Ломитапид е липидопонижаващо средство, което действа чрез блокиране на действието на микрозомния триглицерид-трансферен протеин. Този протеин се намира в черния дроб и клетките на червата, където участва в свързването на мастните вещества до по-големи частици, които след това се освобождават в кръвообращението. Чрез блокиране на този протеин лекарството намалява нивата на мазнини и холестерол (липиди) в кръвта.

Lojuxta се използва за лечение на възрастни пациенти с много високи нива на холестерол, причинени от наследствено заболяване (хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия или ХоФХ). То обикновено се предава едновременно от бащата и от майката, които също имат висок холестерол, унаследен от техните родители. Нивата на „лошия“ холестерол при тези пациенти са много високи от много ранна възраст. „Лошият“ холестерол може да доведе до сърдечен инфаркт, удар или други събития в ранна възраст. Lojuxta се използва с хранителен режим с ниско съдържание на мазнини и други понижаващи липидите лечения, за намаляване на нивата на холестерола.

Lojuxta може да понижи кръвните нива на:

- холестерола („лош“ холестерол) в липопротеините с ниска плътност (LDL)
- общия холестерол
- аполипопротеин-В, протеин, който пренася „лошия холестерол“ в кръвта
- триглицеридите (пренасяни в кръвта мазнини)

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Lojuxta

### Не приемайте Lojuxta

- ако сте алергични към ломитапид или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако имате чернодробни проблеми или необясними отклонения в показателите на чернодробните тестове;
- ако имате проблеми с червата или не можете да абсорбирате храна от червата
- ако приемате повече от 40 mg симвастатин на ден (друго лекарство, използвано за понижаване на холестерола, вижте точка „Други лекарства и Lojuxta“.
- ако приемате някое от следните лекарства, които влияят на начина, по който ломитапид се разгражда в организма:
  - итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол, позаконазол (за гъбични инфекции);
  - телитромицин, кларитромицин, еритромицин (за бактериални инфекции)
  - индинавир, нелфинавин, саквинавир, ритонавир (за ХИВ инфекция);
  - дилитиазем, верапамил (за високо кръвно налягане или стенокардия) и дронедарон (за регулиране на сърдечния ритъм);
- ако сте бременна, опитвате се да забременеете или мислите, че може да сте бременна (вижте точка 2 „Бременност и кърмене“).

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Lojuxta, ако:

- сте имали чернодробни проблеми, включително чернодробни проблеми при прием на други лекарства.  
Тези капсули могат да предизвикат нежелани реакции, които може също да са симптоми на проблеми с черния дроб. Тези нежелани реакции са описани в точка 4. Вие трябва незабавно да уведомите Вашия лекар, ако почувствате някой от тези признаци или симптоми, тъй като те могат да са причинени от увреждане на черния дроб. Лекарят ще Ви назначи кръвен тест, за да провери работата на черния дроб, преди да започнете прием на капсулите, при увеличаване на дозата Ви и редовно в хода на лечението. Тези кръвни тестове ще помогнат на лекаря да коригира дозата Ви. Ако тестовете покажат някакви проблеми с черния дроб, лекарят може да реши да намали дозата Ви или да прекрати лечението.

В някои случаи може да възникне загуба на течности/дехидратация, напр. при повръщане, гадене и диария. Важно е да се избегне обезводняване чрез пиене на достатъчно течности (вижте точка 4).

### Деца и юноши

Не са провеждани проучвания при деца и юноши на възраст под 18 години. Поради това не се препоръчва употреба на това лекарство при деца и юноши.

### Други лекарства и Lojuxta

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Другите лекарства могат да повлияят на начина на действие на Lojuxta. Не приемайте следните лекарства с Lojuxta:

- някои лекарства за бактериална, гъбична или ХИВ инфекция (вижте точка 2 „Не приемайте Lojuxta“);
- някои лекарства за високо кръвно налягане, стенокардия или за регулиране на сърдечния ритъм (вижте точка 2 „Не приемайте Lojuxta“).

Трябва да уведомите Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства, тъй като е възможно да се наложи промяна на дозата Lojuxta:

- лекарства, които понижават холестерола (напр. аторвастатин);
- комбинирани перорални контрацептиви (напр. етинилестрадиол, норгестимат);
- глюкокортикоиди (напр. беклометазон, преднизолон), стероидни лекарства, използвани за лечение на възпаление при заболявания като тежка астма, артрит;
- лекарства за лечение на рак (напр. бикалутамид, лапатиниб, метотрексат, нилотиниб, пазопаниб, тамоксифен) или на гадене/повръщане в следствие на лечение на рак (напр. фосапрепитант);
- лекарства за понижаване на активността на имунната система (напр. циклоспорин, такролимус);
- лекарства за лечение на бактериални или гъбични инфекции (напр. нафцилин, азитромицин, рокситромицин, клотримазол);
- лекарства за лечение и предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци (напр. цилостазол, тикагрелор);
- лекарства за лечение на стенокардия – гръдна болка, причинена от сърцето (напр. ранолазин);
- лекарства за понижаване на кръвното налягане (напр. амлодипин, лацидипин);
- лекарства за регулиране на сърдечния ритъм (напр. амиодарон);
- лекарства за лечение на епилепсия (напр. фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин);
- лекарства за лечение на диабет (напр. пиоглитазон, линаглиптин);
- лекарства за лечение на туберкулоза (напр. изониазид, рифампицин);
- тетрациклинови антибиотици за лечение на инфекции, като инфекции на пикочните пътища;
- лекарства за лечение на тревожни разстройства и депресия (напр. алпразолам, флуоксетин, флувоксамин);
- антиациди (напр. ранитидин, циметидин);
- аминоклутетимид – лекарство, използвано за лечение на синдрома на Кушинг;
- лекарства за лечение на тежка форма на акне (напр. изотретиноин);
- парацетамол – за лечение на болка;
- лекарства за лечение на кистозна фиброза (напр. ивакафтор);
- лекарства за лечение на уринарна инконтиненция (напр. пропиверин);
- лекарства за лечение на ниски нива на натрий в кръвта (напр. толваптан);
- лекарства за лечение на прекомерна сънливост през деня (напр. модафинил);
- някои билкови лекарства:
  - жълт кантарион (за депресия);
  - гинко (за подобряване на паметта);
  - хидрастис (за възпаление и инфекция).

Lojuxta може да повлияе на начина на действие на другите лекарства. Незабавно уведомете Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства:

- перорални контрацептиви (вижте точка 2 „Бременност и кърмене“);
- други лекарства за понижаване на холестерола като:
  - статини, напр. симвастатин. Рискът от увреждане на черния дроб се повишава, когато лекарството се използва едновременно със статини. Възможно е да възникнат болки в мускулите (миалгия) или слабост (миопатия). **Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако почувствате необясними мускулни болки, чувствителност или слабост.** Не трябва да приемате повече от 40 mg симвастатин при употреба на Lojuxta (вижте точка 2 „Не приемайте Lojuxta“);
- кумаринови антикоагуланти за разреждане на кръвта (напр. варфарин);
- лекарства за лечение на рак (напр. еверолимус, иматиниб, лапатиниб, нилотиниб, топотекан);
- лекарства за понижаване на активността на имунната система (напр. сиролимус);
- лекарства за лечение на ХИВ (напр. маравирок);

- лекарства за лечение и предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци (напр. дабигатран етексилат);
- лекарства за лечение на стенокардия – гръдна болка, причинена от сърцето (напр. ранолазин);
- лекарства за понижаване на кръвното налягане (напр. талинолол, алискирен, амбризентан);
- лекарства за регулиране на сърдечния ритъм (напр. дигоксин);
- лекарства за лечение на диабет (напр. саксаглиптин, ситаглиптин);
- други лекарства за лечение на подагра (напр. колхицин);
- лекарства за лечение на ниски нива на натрий в кръвта (напр. толваптан);
- антихистаминови лекарства за лечение на сенна хрема (напр. фексофенадин);

### **Lojuxta с храна, напитки и алкохол**

- Не пийте никакъв вид сок от грейпфрут.
- Употребата на алкохол не се препоръчва при лечение с Lojuxta.
- Може да е необходима корекция на дозата Lojuxta, ако приемате масло от лютив мента или севилски портокали.
- За да ограничите възможността за стомашни проблеми, трябва да спазвате хранителен режим с ниско съдържание на мазнини, докато приемате лекарството. Консултирайте се с диетолог, за да разберете какво е позволено да ядете, докато приемате Lojuxta.

### **Бременност и кърмене**

Не приемайте това лекарство, ако сте бременна, опитвате се да забременеете или мислите, че може да сте бременна, тъй като има възможност то да увреди плода. Ако забременеете, докато приемате лекарството, свържете се незабавно с Вашия лекар и спрете приема на капсулите.

#### **Бременност**

- Преди начало на лечението трябва да се уверите, че не сте бременна и че използвате ефективна контрацепция, както е указано от Вашия лекар. Ако използвате контрацептивни таблетки и страдате от епизоди на диария или повръщане, продължаващи повече от 2 дни, трябва да използвате алтернативен метод за контрацепция (напр. презервативи, диафрагма) в продължение на 7 дни след спиране на симптомите.
- Ако след започване на лечението с Lojuxta решите, че искате да забременеете, уведомете Вашия лекар, тъй като лечението Ви трябва да се промени.

#### **Кърмене**

- Не е известно дали Lojuxta преминава в кърмата. Уведомете Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. Вашият лекар може да Ви препоръча да спрете приема на Lojuxta или да спрете кърменето.

### **Шофиране и работа с машини**

Лечението може да засегне способността за шофиране и работа с машини. Ако се почувствате замаяни при лечение, не шофирайте и не работете с машини, докато не се почувствате по-добре.

### **Lojuxta съдържа лактоза и натрий**

Ако сте уведомени от Вашия лекар, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да приемате това лекарство.

Този препарат съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### 3. Как да приемате Lojuxta

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Тези капсули трябва да се назначат от лекар, който има опит в лечението на липидни нарушения и който ще Ви наблюдава редовно.

Препоръчителната начална доза е една капсула от 5 mg на ден. С течение на времето Вашият лекар може да увеличи дозата постепенно до максимум 60 mg на ден. Вашият лекар ще Ви каже:

- каква доза да приемате и за какъв период;
- кога да увеличите или да намалите дозата.

Не променяйте дозата сами.

- Вземайте лекарството веднъж дневно преди лягане с чаша вода, най-малко 2 часа след вечеря (вижте точка 2 „Lojuxta с храна, напитки и алкохол“).
- Не приемайте лекарството с храна, тъй като това може да причини стомашни проблеми (вижте точка 2 „Lojuxta с храна, напитки и алкохол“).
- Ако приемате друго лекарство, което понижава холестерола чрез свързване с жлъчните киселини, напр. колесевелам или холестирамин, вземете лекарството, което се свързва с жлъчните киселини, най-малко **4 часа преди или 4 часа след** прием на Lojuxta.

Поради възможността за взаимодействия с други лекарства, Вашият лекар може да промени времето от деня, по което приемате лекарствата. Алтернативно, Вашият лекар може да намали дозата на Lojuxta. Информирайте Вашия лекар за всички промени в лекарствата, които приемате.

Освен това докато приемате лекарството трябва ежедневно да приемате добавки, съдържащи витамин Е и незаменими мастни киселини (омега-3 и омега-6). Обичайната доза, която трябва да приемате, е описана по-долу. Попитайте Вашия лекар или диетолог как да си набавите тези добавки. Вижте точка 2 „Lojuxta с храна, напитки и алкохол“

Дневно количество	
витамин Е	400 IU*
<b>Омега-3</b>	<b>Приблизително</b>
EPA	110 mg*
DHA	80 mg*
ALA	210 mg*
<b>Омега-6</b>	
Линолова киселина	200 mg*

\* IU – международни единици, mg - милиграми

#### Ако сте приели повече от необходимата доза Lojuxta

Свържете се незабавно с Вашия лекар или фармацевт.

#### Ако сте пропуснали да приемете Lojuxta

Вземете обичайната доза в обичайния час на следващия ден. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

#### Ако сте спрели приема на Lojuxta

Ако спрете приема на лекарството, Вашият холестерол може отново да се покачи. Трябва да се свържете с Вашия лекар, преди да спрете приема на лекарството.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

##### **Сериозни нежелани реакции:**

- отклонения в кръвните тестове за чернодробната функция са съобщавани често (могат да засегнат до 1 на 10 човека). Признаците и симптомите на чернодробни проблеми включват:
  - гадене;
  - повръщане;
  - стомашна болка;
  - мускулни болки;
  - повишена температура;
  - пожълтяване на кожата или бялото на очите;
  - по-силно усещане за умора от обикновено;
  - усещане, че имате грип.

**Уведомете Вашия лекар незабавно**, ако имате някои от тези симптоми, тъй като Вашият лекар може да реши да прекрати лечението.

Възниквали са и следните други нежелани реакции:

##### **Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 човека):**

- диария;
- гадене и повръщане;
- стомашна болка, дискомфорт или подуване на стомаха;
- намален апетит;
- лошо храносмилане;
- флатулентния (газове);
- запек;
- загуба на тегло.

##### **Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)**

- възпаление на стомаха и червата, което причинява диария и повръщане;
- регургитация (връщане на храна);
- оригване;
- усещане за непълна дефекация (изхождане), спешна нужда за дефекация;
- кръвене от ректума (ануса) или кръв в изпражненията;
- замаяност, главоболие, мигрена;
- отпадналост, липса на енергия и обща слабост;
- уголемен, увреден или затлъстял черен дроб;
- полилавяване на кожата, твърди подутини по кожата, обрив, жълти подутини по кожата;
- промени в тестовете за съсирване на кръвта;
- промени в броя на кръвните клетки;
- понижаване на нивата на калий, каротин, витамин Е, витамин К в кръвта;
- мускулни спазми;

### **Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)**

- грип или настинка, повишена температура, възпаление на синусите, кашлица;
- нисък брой червени кръвни клетки (анемия);
- обезводняване, сухота в устата;
- повишен апетит;
- парене или боцкане по кожата;
- подуване на очите;
- язва или болезнено място в гърлото;
- повръщане на кръв;
- суха кожа;
- мехури;
- прекомерно потене;
- болка или подуване на ставите, болка в ръцете или краката;
- мускулна болка;
- кръв или белтък в урината;
- гръдна болка;
- промени в походката;
- отклонения в показателите на функционалните тестове на белите дробове.

### **С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**

- косопад (алопеция)
- мускулна болка (миалгия)
- загуба на течности, която може да предизвика главоболие, сухота в устата, замаяност, умора или загуба на съзнание (дехидратация)

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Lojuxta**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 30 °C.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Lojuxta**

- Активното вещество е ломитапид.  
Lojuxta 30 mg: всяка твърда капсула съдържа ломитапидов мезилат, еквивалентен на 30 mg ломитапид.  
Lojuxta 40 mg: всяка твърда капсула съдържа ломитапидов мезилат, еквивалентен на 40 mg ломитапид.

Lojuxta 60 mg: всяка твърда капсула съдържа ломитапидов мезилат, еквивалентен на 60 mg ломитапид.

- Другите съставки са: прежелатинизирано нишесте, натриев нишестен гликолат (Тип А), микрокристална целулоза, лактоза монохидрат, колоиден безводен силициев диоксид и магнезиев стеарат (вижте точка 2 „Lojuxta съдържа лактоза и натрий“).

Състав на капсулата:

- Съставът на капсулата 30 mg е: желатин, титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172) и жълт железен оксид (E172).
- Съставът на капсулата 40 mg е: желатин, титанов диоксид (E171) и жълт железен оксид (E172).
- Съставът на капсулата 60 mg е: желатин, титанов диоксид (E171) и жълт железен оксид (E172).
- Върху всички капсули има безвредно черно печатно мастило.

#### **Как изглежда Lojuxta и какво съдържа опаковката**

- Lojuxta 30 mg е твърда капсула с оранжево капаче/жълто тяло, с надпис „30 mg“ върху тялото и надпис „A733“ върху капачето, отпечатани с черно мастило.
- Lojuxta 40 mg е твърда капсула с жълто капаче/бяло тяло с надпис „40 mg“ върху тялото и надпис „A733“ върху капачето, отпечатани с черно мастило.
- Lojuxta 60 mg е твърда капсула с жълто капаче/жълто тяло с надпис „60 mg“ върху тялото и надпис „A733“ върху капачето, отпечатани с черно мастило.

Видовете опаковки са:

- 28 капсули

#### **Притежател на разрешението за употреба**

Amryt Pharmaceuticals DAC  
45 Mespil Road  
Dublin 4  
Ирландия

#### **Производител**

Diapharm GmbH & Co. KG  
Am Mittelhafen 56  
48155 Münster  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

Chiesi sa/nv  
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

#### **Lietuva**

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

#### **България**

ExCEEEd Orphan s.r.o.  
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00  
Czech republic  
Тел.: +359 888 918 090  
pv.global@exceedorphan.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Chiesi sa/nv  
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00



**Česká republika**

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

**Danmark**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Deutschland**

Chiesi GmbH  
Tel: + 49 40 89724-0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Chiesi S.A.S.  
Tél: + 33 1 47688899

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Österreich**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Chiesi Pharma AB  
Sími: +46 8 753 35 20

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Chiesi Pharma AB  
Tel: +46 8 753 35 20

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Това лекарство е разрешено за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за лекарството. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка съответно ще се актуализира.

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.