

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lojuxta 2 mg σκληρά καψάκια
Lojuxta 5 mg σκληρά καψάκια
Lojuxta 10 mg σκληρά καψάκια
Lojuxta 20 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Lojuxta 2 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μεσυλική λομιταπίδη ισοδύναμη με 2 mg λομιταπίδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 148,89 mg λακτόζης (μονοϋδρικής) (βλ. παράγραφο 4.4).

Lojuxta 5 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μεσυλική λομιταπίδη ισοδύναμη με 5 mg λομιταπίδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 70,12 mg λακτόζης (μονοϋδρικής) (βλ. παράγραφο 4.4).

Lojuxta 10 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μεσυλική λομιταπίδη ισοδύναμη με 10 mg λομιταπίδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 140,23 mg λακτόζης (μονοϋδρικής) (βλ. παράγραφο 4.4).

Lojuxta 20 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μεσυλική λομιταπίδη ισοδύναμη με 20 mg λομιταπίδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 129,89 mg λακτόζης (μονοϋδρικής) (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

Lojuxta 2 mg σκληρά καψάκια

Σκληρό καψάκιο των 19,4 mm με γκρι καπάκι, το οποίο φέρει τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη «A733», και με γκρι σώμα το οποίο φέρει τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη «2 mg».

Lojuxta 5 mg σκληρά καψάκια

Σκληρό καψάκιο των 19,4 mm με πορτοκαλί καπάκι, το οποίο φέρει τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη «A733», και με πορτοκαλί σώμα το οποίο φέρει τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη «5 mg».

Lojuxta 10 mg σκληρά καψάκια

Σκληρό καψάκιο των 19,4 mm με πορτοκαλί καπάκι, το οποίο φέρει τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη «A733», και με λευκό σώμα το οποίο φέρει τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη «10 mg».

Lojuxta 20 mg σκληρά καψάκια

Σκληρό καψάκιο των 19,4 mm με λευκό καπάκι, το οποίο φέρει τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη «A733», και με λευκό σώμα το οποίο φέρει τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη «20 mg».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Lojuxta ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 5 ετών και άνω με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH) ως συμπληρωματική θεραπεία σε διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και σε άλλα υπολιπιδαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα με ή χωρίς αφαίρεση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL).

Η διάγνωση της HoFH πρέπει να επιβεβαιώνεται με γενετικές εξετάσεις, όταν είναι αυτό εφικτό. Πρέπει να αποκλείονται άλλες μορφές πρωτοπαθούς υπερλιποπρωτεϊναιμίας, καθώς και δευτερογενείς αιτίες υπερχοληστερολαιμίας (π.χ. νεφρωσικό σύνδρομο, υποθυρεοειδισμός).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας με Lojuxta πρέπει να πραγματοποιείται από γιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση λιπιδικών διαταραχών.

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για ενήλικες ασθενείς είναι 5 mg άπαξ ημερησίως. Μετά από 2 εβδομάδες, η δόση μπορεί να αυξάνεται, ανάλογα με την απόκριση ως προς τη χοληστερόλη λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL-C) και με βάση την αποδεκτή ασφάλεια και ανεκτικότητα, στα 10 mg και εν συνεχεία, ανά 4 τουλάχιστον εβδομάδες, σε 20 mg, 40 mg και στη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 60 mg (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 5 έως 10 ετών)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για παιδιά ηλικίας 5 έως 10 ετών είναι 2 mg άπαξ ημερησίως. Μετά από 8 εβδομάδες, η δόση μπορεί να αυξάνεται, ανάλογα με την απόκριση ως προς την LDL-C και με βάση την αποδεκτή ασφάλεια και ανεκτικότητα, στα 5 mg και εν συνεχεία, ανά 4 τουλάχιστον εβδομάδες, σε 10 mg και στη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 20 mg (βλ. παράγραφο 4.4). Η δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω στα 30 mg, εάν το επιτρέπουν η ασφάλεια και η ανεκτικότητα, μετά από 6 τουλάχιστον μήνες από την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 11 έως 15 ετών)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για παιδιά ηλικίας 11 έως 15 ετών είναι 2 mg άπαξ ημερησίως. Μετά από 4 εβδομάδες, η δόση μπορεί να αυξάνεται, ανάλογα με την απόκριση ως προς την LDL-C και με βάση την αποδεκτή ασφάλεια και ανεκτικότητα, στα 5 mg και εν συνεχεία, ανά 4 τουλάχιστον εβδομάδες, σε 10 mg, 20 mg και στη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 40 mg (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 16 έως 17 ετών)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για παιδιά ηλικίας 16 έως 17 ετών είναι 5 mg άπαξ ημερησίως. Μετά από 4 εβδομάδες, η δόση μπορεί να αυξάνεται, ανάλογα με την απόκριση ως προς την LDL-C και με βάση την αποδεκτή ασφάλεια και ανεκτικότητα, στα 10 mg και εν συνεχεία, ανά 4 τουλάχιστον εβδομάδες, σε 20 mg και στη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 40 mg (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι συνιστώμενες δόσεις έναρξης, τα χρονικά σημεία και τα βήματα των αυξήσεων της δόσης για τους παιδιατρικούς ασθενείς συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Δόση έναρξης και κλιμάκωση της δόσης της λομιταπίδης ανά παιδιατρική ηλικιακή ομάδα

Δόση λομιταπίδης (mg)						
Ηλικιακή ομάδα	Ημέρα 1	Εβδομάδα 4	Εβδομάδα 8	Εβδομάδα 12	Εβδομάδα 16	Μέγιστη συνιστώμενη
5 έως 10 ετών	2	2	5	10	20	20*
11 έως 15 ετών	2	5	10	20	40	40
16 έως 17 ετών	5	10	20	40	40	40

*Εάν δεν παρατηρηθεί επαρκής κλινική απόκριση μετά από 6 μήνες θεραπείας, ο ιατρός μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης στα 30 mg/ημέρα, εάν η ασφάλεια και η ανεκτικότητα το επιτρέπουν.

Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 5 έως 17 ετών)

Η δόση πρέπει να αυξάνεται σταδιακά ώστε να ελαχιστοποιείται η συχνότητα εμφάνισης και η σοβαρότητα των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών και η αύξηση των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών. Για τους παιδιατρικούς ασθενείς, όταν ένας ασθενής περάσει στην επόμενη ηλικιακή κατηγορία, η δόση της λομιταπίδης μπορεί να αυξηθεί στη μέγιστη συνιστώμενη δόση που εφαρμόζεται για τη νέα ηλικιακή κατηγορία. Συνιστάται προσοχή σε παιδιατρικούς ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος ή ύψος για την ηλικία τους (< 15 kg ή δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) και ύψος ≤ 10° εκατοστημόριο σύμφωνα με τους πίνακες ανάπτυξης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) για αγόρια και κορίτσια ηλικίας 5 έως 19 ετών).

Η συχνότητα και σοβαρότητα των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών που συνδέονται με τη χρήση της λομιταπίδης μειώνονται όταν ο ασθενής καταναλώνει τρόφιμα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να φροντίζουν ώστε η ενέργεια που λαμβάνουν από τα λιπαρά της διατροφής τους να μην υπερβαίνει το 20%. Στους ασθενείς πρέπει να παρέχονται διατροφικές συμβουλές.

Οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν την κατανάλωση χυμού γκρέιφρουτ και οίνοπνεύματος (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν σταθερή δόση συντήρησης της λομιταπίδης και ατορβαστατίνη:

- η δόση των φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να διαχωρίζεται κατά 12 ώρες
- Η
- η δόση της λομιταπίδης πρέπει να μειώνεται κατά το ήμισυ. Στους ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν 5 mg θα πρέπει να διατηρηθεί η δόση των 5 mg. Οι παιδιατρικοί ασθενείς που λαμβάνουν 2 mg θα πρέπει να παραμείνουν στα 2 mg.

Εν συνεχεία μπορεί να εξετάζεται με προσοχή το ενδεχόμενο τιτλοποίησης, ανάλογα με την απόκριση ως προς την LDL-C και την εικόνα ασφάλειας/ανεκτικότητας. Μετά τη διακοπή της ατορβαστατίνης, η δόση της λομιταπίδης πρέπει να τιτλοποιείται προς τα επάνω, ανάλογα με την απόκριση ως προς τη χοληστερόλη LDL και την εικόνα ασφάλειας/ανεκτικότητας.

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν σταθερή δόση συντήρησης της λομιταπίδης και οποιονδήποτε άλλο ασθενή αναστολέα του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4, διαχωρίστε τη δόση των φαρμακευτικών προϊόντων (της λομιταπίδης και του ασθενούς αναστολέα του CYP3A4) κατά 12 ώρες. Κατά τη χορήγηση περισσότερων του ενός ασθενών αναστολέων του CYP3A4 μαζί με τη λομιταπίδη

απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή. Ανάλογα με την επιθυμητή απόκριση ως προς τη χοληστερόλη LDL, μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της μέγιστης δόσης της λομιταπίδης.

Δεδομένης της μείωσης των επιπέδων βασικών λιπαρών οξέων και βιταμίνης E που διαπιστώθηκε στις κλινικές μελέτες, συνιστάται στους ασθενείς να λαμβάνουν καθημερινά και καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με Lojuxta συμπληρώματα διατροφής τα οποία παρέχουν 400 διεθνείς μονάδες (IU) βιταμίνης E για ενήλικες και παιδιά ηλικίας 9 ετών και άνω ή 200 IU βιταμίνης E για παιδιά ηλικίας 5 έως 8 ετών, καθώς και περίπου 200 mg λινολεϊκού οξέος, 110 mg εικοσαπεντανοϊκού οξέος (EPA), 210 mg άλφα λινολενικού οξέος (ALA) και 80 mg εικοσιδυεξαενοϊκού οξέος (DHA) την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η εμπειρία από τη χρήση της λομιταπίδης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι περιορισμένη. Συνεπώς, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Σύμφωνα με το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα η θεραπεία πρέπει να ξεκινά με χαμηλές δόσεις οι οποίες αυξάνονται προσεκτικά ανάλογα με την ανεκτικότητα του εκάστοτε ασθενούς. Κατά συνέπεια δεν συνιστάται προσαρμογή του δοσολογικού σχήματος για τους ηλικιωμένους.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η λομιταπίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, περιλαμβανομένων ασθενών με εμμένουσες, άγνωστης αιτιολογίας, μη φυσιολογικές τιμές των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Σε ενήλικες ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A στην ταξινόμηση κατά Child-Pugh), η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 40 mg ημερησίως. Οι παιδιατρικοί ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A στην ταξινόμηση κατά Child-Pugh) δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις ακόλουθες ημερήσιες δόσεις λομιταπίδης: τα παιδιά ηλικίας 5 έως 10 ετών δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 10 mg ημερησίως, τα παιδιά ηλικίας 11 έως 17 ετών δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 20 mg ημερησίως.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 40 mg ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2). Οι παιδιατρικοί ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις ακόλουθες ημερήσιες δόσεις λομιταπίδης: τα παιδιά ηλικίας 5 έως 10 ετών δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 10 mg ημερησίως, τα παιδιά ηλικίας 11 έως 17 ετών δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 20 mg ημερησίως.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λομιταπίδης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Η χορήγηση μαζί με τροφή ενδέχεται να αυξάνει την έκθεση στη λομιταπίδη. Πρέπει να λαμβάνεται με άδειο στομάχι μαζί με ένα ποτήρι νερό, τουλάχιστον 2 ώρες μετά το βραδινό γεύμα, διότι το περιεχόμενο σε λίπος των πρόσφατων γευμάτων μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς τη γαστρεντερική ανεκτικότητα (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν ο ασθενής δεν είναι ικανός να καταπιεί το(τα) ακέραιο(α) καψάκιο(α), το(τα) καψάκιο(α) μπορεί(ούν) να ανοιχτεί(ούν) και το περιεχόμενο να αναμιχθεί σε μικρή ποσότητα (1 κουταλιά της σούπας) πουρέ μήλου ή πουρέ μπανάνας, τα οποία είναι ουσιαστικά χωρίς λιπαρά.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και ασθενείς με εμμένουσες, άγνωστης αιτιολογίας μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2).
- Ασθενείς με γνωστή σοβαρή ή χρόνια νόσο του εντέρου, όπως φλεγμονώδη νόσο του εντέρου ή σύνδρομο εντερικής δυσασπορίωσης.
- Ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης σε ποσότητα > 40 mg (βλ. παράγραφο 4.5).
- Ταυτόχρονη χρήση του Lojuxta με ισχυρούς ή μέτριας ισχύος αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. αντιμυκητιασικά αζόλης όπως ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ποζακοναζόλη, μακρολιδικά αντιβιοτικά όπως ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη, αντιβιοτικά κετολιδών όπως τελθρομυκίνη, αναστολείς της πρωτεάσης του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, όπως διλτιαζέμη και βεραπαμίλη, και το αντιαρρυθμικό φάρμακο δρονεδarόνη [βλ. παράγραφο 4.5]).
- Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μη φυσιολογικά ηπατικά ένζυμα

Η λομιταπίδη μπορεί να προκαλέσει αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων αμινοτρανσφεράσης αλανίνης [ALT] και ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), καθώς και ηπατική στεάτωση (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν διαπιστώθηκαν ταυτόχρονες ή μεταγενέστερες κλινικά σημαντικές αυξήσεις της χολερυθρίνης, του διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου (INR) ή της αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό. Δεν είναι γνωστός ο βαθμός στον οποίο η συνδεδεμένη με τη λομιταπίδη ηπατική στεάτωση ευθύνεται για την αύξηση των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών. Αλλαγές στα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων ενδέχεται να παρατηρηθούν ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Αν και δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατικής δυσλειτουργίας (υψηλά επίπεδα αμινοτρανσφερασών και αύξηση των τιμών χολερυθρίνης ή του INR) ή ηπατικής ανεπάρκειας, υπάρχει η ανησυχία ότι η λομιταπίδη μπορεί να προκαλέσει στεατοηπατίτιδα, η οποία μπορεί με την πάροδο πολλών ετών να εξελιχθεί σε κίρρωση. Το μέγεθος και η διάρκεια των κλινικών δοκιμών που τεκμηριώνουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της λομιταπίδης στην ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία δεν επιτρέπουν την ανίχνευση της ανεπιθύμητης αυτής έκβασης.

Παρακολούθηση των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Lojuxta συνιστάται η μέτρηση των ALT, AST, της αλκαλικής φωσφατάσης, της ολικής χολερυθρίνης, της γάμμα γλουταμυλοτρανσφεράσης (γ-GT) και της αλβουμίνης στον ορό. Αντενδείκνυται η χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, καθώς και σε ασθενείς με εμμένουσες, άγνωστης αιτιολογίας μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας. Σε περίπτωση που τα αποτελέσματα των εξετάσεων ήπατος δεν είναι φυσιολογικά κατά την έναρξη, συνιστάται η θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν να ξεκινά μετά την κατάλληλη διερεύνηση από ηπατολόγο και την αιτιολόγηση ή επάνοδο των μη φυσιολογικών τιμών σε φυσιολογικά επίπεδα.

Κατά το πρώτο έτος, τα ηπατικά ένζυμα (ALT και AST, τουλάχιστον) πρέπει να μετρώνται πριν από κάθε αύξηση της δόσης ή σε μηνιαία βάση, όποιο από τα δύο επισυμβεί πρώτο. Μετά το πρώτο έτος, οι εξετάσεις αυτές πρέπει να πραγματοποιούνται τουλάχιστον κάθε 3 μήνες και πριν από κάθε αύξηση της δόσης. Εάν διαπιστωθεί αύξηση στα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών, η δόση της λομιταπίδης πρέπει να μειωθεί, ενώ σε περίπτωση επίμονης ή κλινικά σημαντικής αύξησης η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται (βλ. Πίνακα 2)

Τροποποίηση της δόσης βάσει της αύξησης των επιπέδων των ηπατικών αμινοτρανσφερασών

Στον Πίνακα 2 συνοψίζονται οι συστάσεις σχετικά με την προσαρμογή της δόσης και την παρακολούθηση των ασθενών που εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφερασών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Lojuxta.

Πίνακας 2: Προσαρμογή της δόσης και παρακολούθηση ασθενών με αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφερασών

ALT ή AST	Συστάσεις θεραπείας και παρακολούθησης*
≥ 3 φορές και < 5 φορές άνω του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN)	• Επιβεβαίωση της αύξησης με επανάληψη της μέτρησης εντός μίας εβδομάδας. • Σε περίπτωση επιβεβαίωσης, συνιστάται μείωση της δόσης και πραγματοποίηση πρόσθετων εξετάσεων του ήπατος, εφόσον δεν έχουν διενεργηθεί ήδη (όπως μέτρηση αλκαλικής φωσφατάσης, ολικής χολερυθρίνης και INR). • Επανάληψη των εξετάσεων σε εβδομαδιαία βάση και προσωρινή διακοπή της χορήγησης σε περίπτωση μη φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας (αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης ή INR), αύξησης των αμινοτρανσφερασών σε επίπεδα μεγαλύτερα από 5πλάσια του ULN ή μη μείωσης των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών σε επίπεδα λιγότερα από 3πλάσια του ULN εντός 4 περίπου εβδομάδων. Για τους ασθενείς με σταθερά αυξημένες αμινοτρανσφεράσες σε επίπεδα > 3 φορές το ULN, συνιστάται παραπομπή σε ηπατολόγο για περαιτέρω διερεύνηση. • Σε περίπτωση επανέναρξης της θεραπείας με Lojuxta μετά την επαναφορά των αμινοτρανσφερασών σε επίπεδα < 3 φορές το ULN, συνιστάται να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης και αύξησης της συχνότητας παρακολούθησης των εξετάσεων ήπατος.
≥ 5 φορές άνω του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN)	• Διακοπή της χορήγησης και πραγματοποίηση πρόσθετων εξετάσεων του ήπατος, εάν δεν έχουν διενεργηθεί ήδη (όπως μέτρηση αλκαλικής φωσφατάσης, ολικής χολερυθρίνης και INR). Εάν οι τιμές των αμινοτρανσφερασών δεν μειωθούν σε επίπεδα κάτω από 3 φορές το ULN εντός 4 περίπου εβδομάδων, συνιστάται να παραπέμπεται ο ασθενής σε ηπατολόγο για περαιτέρω διερεύνηση. • Σε περίπτωση επανέναρξης της θεραπείας με Lojuxta μετά την επαναφορά των αμινοτρανσφερασών σε επίπεδα < 3 φορές το ULN, συνιστάται μείωση της δόσης και αύξηση της συχνότητας παρακολούθησης των εξετάσεων ήπατος.

*Συστάσεις βάσει του κατάλληλου για την ηλικία και το φύλο ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN) της τάξης των 30-40 περίπου IU/L.

Εάν η αύξηση των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών συνοδεύεται από κλινικά συμπτώματα ηπατικής βλάβης (όπως ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, πυρετό, ίκτερο, λήθαργο και γριπώδη συνδρομή), αύξηση των τιμών χολερυθρίνης σε επίπεδα ≥ 2 φορές το ULN ή ενεργό ηπατική νόσο, συνιστάται διακοπή της θεραπείας με Lojuxta και παραπομπή του ασθενούς σε ηπατολόγο για περαιτέρω διερεύνηση.

Το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας μπορεί να εξεταστεί εάν διαπιστωθεί ότι τα οφέλη της υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με ενδεχόμενη ηπατική νόσο.

Ηπατική στεάτωση και κίνδυνος προϊούσας ηπατικής νόσου

Οι περισσότεροι υπό θεραπεία ασθενείς εμφάνισαν αυξημένες τιμές ηπατικού λίπους, γεγονός που προσιδιάζει στον μηχανισμό δράσης της λοιμιταπίδης. Σε μια ανοιχτή μελέτη φάσης 3 σε ενήλικες, οι 18 από τους 23 ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία εμφάνισαν ηπατική στεάτωση (ηπατικό λίπος > 5,56%), η οποία ανιχνεύθηκε μέσω φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) (βλ. ενότητα 5.1). Μετά από 26 και 78 εβδομάδες θεραπείας, η διάμεση απόλυτη αύξηση ηπατικού λίπους, όπως μετρήθηκε μέσω φασματοσκοπίας NMR, ήταν 6% από 1% κατά την έναρξη. Σε μια ανοιχτή μελέτη φάσης 3 σε παιδιατρικούς ασθενείς, η διάμεση απόλυτη αύξηση του ηπατικού λίπους ήταν 4,4% και 3,6% μετά από 24 εβδομάδες και 104 εβδομάδες αντίστοιχα, από 3,3% κατά την έναρξη, μετρούμενη μέσω απεικόνισης NMR/απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (μαγνητική τομογραφία, MRI). Η ηπατική στεάτωση αποτελεί παράγοντα κινδύνου προϊούσας ηπατικής νόσου, περιλαμβανομένης της στεατοηπατίτιδας και της κίρρωσης. Δεν είναι γνωστές οι μακροπρόθεσμες συνέπειες της ηπατικής στεάτωσης που σχετίζεται με τη χορήγηση λοιμιταπίδης. Τα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η συσσώρευση ηπατικού λίπους είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας με Lojuxta, αλλά δεν είναι γνωστό το κατά πόσον παραμένουν βλάβες στους ιστούς, ιδίως μετά από μακροχρόνια χρήση.

Παρακολούθηση για την ανίχνευση ενδείξεων προϊούσας ηπατικής νόσου.

Πρέπει να πραγματοποιούνται τακτικοί έλεγχοι για στεατοηπατίτιδα/ίνωση, τόσο κατά την έναρξη όσο και σε ετήσια βάση, μέσω των ακόλουθων τεχνικών απεικόνισης και βιοδεικτών:

- Για παιδιατρικούς ασθενείς:
 - Απεικόνιση για περιεκτικότητα σε ηπατικό λίπος μέσω υπερήχων ή απεικόνισης NMR/MRI
 - Μέτρηση των τιμών γ-GT και αλβουμίνης ορού για την ανίχνευση πιθανής ηπατικής βλάβης
- Για ενήλικες ασθενείς:
 - Απεικόνιση της ελαστικότητας των ιστών, π.χ. μέσω Fibroscan (ηπατική ελαστογραφία), τεχνολογίας ώθησης της δύναμης ακουστικής ακτινοβολίας (ARFI) ή ελαστογραφίας μαγνητικού συντονισμού
 - Μέτρηση των τιμών γ-GT και αλβουμίνης ορού για την ανίχνευση πιθανής ηπατικής βλάβης
 - Πρέπει να χρησιμοποιείται τουλάχιστον ένας δείκτης από κάθε μία από τις ακόλουθες κατηγορίες:
 - C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP), ταχύτητα καθίζσεως ερυθρών (ESR), θραύσμα CK-18, δοκιμή Nash (φλεγμονή ήπατος)
 - Βαθμολογία ενισχυμένης ηπατικής ίνωσης (ELF), Fibrometer, αναλογία AST/ALT, βαθμολογία Fibrosis-4 (Fib-4), Fibrotest (ηπατική ίνωση)

Για τη διενέργεια αυτών των εξετάσεων και την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων τους απαιτείται η συνεργασία του θεράποντος γιατρού με ηπατολόγο. Στις περιπτώσεις ασθενών των οποίων τα αποτελέσματα υποδεικνύουν στεατοηπατίτιδα ή ίνωση πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο βιοψίας ήπατος.

Εάν κάποιος ασθενής πάσχει από στεατοηπατίτιδα ή ίνωση επιβεβαιωμένη μέσω βιοψίας, πρέπει να αξιολογείται εκ νέου η σχέση οφέλους-κινδύνου και, εάν είναι απαραίτητο, να διακόπτεται η θεραπεία.

Αφυδάτωση

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, έχουν πραγματοποιηθεί αναφορές αφυδάτωσης και νοσοκομειακής νοσηλείας σε ασθενείς που λάμβαναν λοιμιταπίδη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν λοιμιταπίδη θα πρέπει να ενημερώνονται για τον δυνητικό κίνδυνο αφυδάτωσης σε σχέση με γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες και να λαμβάνουν μέτρα για την αποφυγή της εξάντλησης υγρών.

Ταυτόχρονη χορήγηση με αναστολείς του CYP3A4

Η λομιταπίδη φαίνεται να αποτελεί ευαίσθητο υπόστρωμα για τον μεταβολισμό του CYP3A4. Οι αναστολείς του CYP3A4 αυξάνουν την έκθεση στη λομιταπίδη, στην περίπτωση δε των ισχυρών αναστολέων η αύξηση της έκθεσης είναι περίπου 27πλάσια. Η χορήγηση ισχυρών ή μέτριας ισχύος αναστολέων του CYP3A4 ταυτόχρονα με το Lojuxta αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Στις κλινικές μελέτες της λομιταπίδης, ένας ενήλικας ασθενής με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία εμφάνισε σημαντική αύξηση των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών (ALT 24πλάσια από το ULN, AST 13πλάσια από το ULN) εντός μερικών ημερών από την έναρξη της χορήγησης κλαριθρομυκίνης, η οποία αποτελεί ισχυρό αναστολέα του CYP3A4. Εάν η θεραπεία με ισχυρούς ή μέτριας ισχύος αναστολείς του CYP3A4 δεν μπορεί να αποφευχθεί, η ταυτόχρονη θεραπεία με Lojuxta πρέπει να διακόπτεται.

Οι ασθενείς αναστολείς του CYP3A4 αναμένεται να αυξήσουν την έκθεση στη λομιταπίδη εάν λαμβάνονται ταυτόχρονα. Κατά τη χορήγηση με ατορβαστατίνη, η δόση του Lojuxta θα πρέπει να λαμβάνεται με χρονική απόσταση 12 ωρών ή να μειωθεί κατά το ήμισυ (βλ. παράγραφο 4.2). Η δόση του Lojuxta θα πρέπει να χορηγείται με χρονική απόσταση 12 ωρών από οποιονδήποτε άλλο ασθενή αναστολέα του CYP3A4.

Ταυτόχρονη χορήγηση με επαγωγείς του CYP3A4

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το ένζυμο CYP3A4 αναμένεται να αυξήσουν τον ρυθμό και τον βαθμό του μεταβολισμού της λομιταπίδης. Η επίδραση των επαγωγέων του CYP3A4 είναι χρονοεξαρτώμενη, η δε μεγιστοποίησή της μπορεί να επέλθει τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη χορήγηση. Αντιστρόφως, για να εξασθενήσει η επαγωγή του CYP3A4, μπορούν να περάσουν τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της χορήγησης.

Η συγχορήγηση του Lojuxta με επαγωγέα του CYP3A4 αναμένεται να μειώσει την επίδραση της λομιταπίδης, ο δε αντίκτυπος στην αποτελεσματικότητα ενδέχεται να παρουσιάζει διακυμάνσεις. Σε περίπτωση συγχορήγησης του Lojuxta με επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. αμινογλουτεθιμίδη, ναφκιλλίνη, μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης, φαινοβαρβιτάλη, ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, πιογλιταζόνη, γλυκοκορτικοειδή, μοδαφινίλη και φαινυτοΐνη), πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο η αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων να έχει επιπτώσεις στην αποτελεσματικότητα. Η χρήση λειχήνχορτου (υπερικών το διάτρητον, St. John's wort) μαζί με Lojuxta πρέπει να αποφεύγεται.

Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση Lojuxta με επαγωγείς του CYP3A4 συνιστάται η αύξηση της συχνότητας μέτρησης της χοληστερόλης LDL, εάν δε ο επαγωγέας του CYP3A4 προορίζεται για μακροχρόνια χρήση συνιστάται αύξηση της δόσης της λομιταπίδης ώστε να διασφαλιστεί η διατήρηση της αποτελεσματικότητας στο επιθυμητό επίπεδο. Σε περίπτωση διακοπής της χορήγησης επαγωγέων του CYP3A4 πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο αύξησης της έκθεσης στη λομιταπίδη και, κατά συνέπεια, μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης της.

Ταυτόχρονη χορήγηση με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης («στατίνες»)

Η λομιταπίδη αυξάνει τις συγκεντρώσεις των στατινών στο πλάσμα. Οι ασθενείς που την λαμβάνουν ως συμπληρωματική θεραπεία σε κάποια στατίνη πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χορήγηση υψηλών δόσεων στατινών. Οι στατίνες προκαλούν ενίοτε μυοπάθεια. Σε σπάνιες περιπτώσεις, η μυοπάθεια μπορεί να εξελιχθεί σε ραβδομυόλυση με ή χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια συνεπεία μυοσφαιρινουρίας και να αποβεί θανατηφόρα. Σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν λομιταπίδη ως συμπληρωματική θεραπεία σε στατίνη πρέπει να παρέχεται ενημέρωση σχετικά με τον δυνητικά αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας, πρέπει δε να τους συστήνεται να αναφέρουν άμεσα τυχόν ανεξήγητο πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία των μυών. Δεν πρέπει να χορηγείται σιμβαστατίνη σε δόσεις > 40 mg ταυτόχρονα με το Lojuxta (βλ. παράγραφο 4.3).

Χυμός γκρέιπφρουτ

Η διατροφή των ασθενών που λαμβάνουν Lojuxta δεν πρέπει να περιλαμβάνει χυμό γκρέιπφρουτ.

Κίνδυνος υπερθεραπευτικής ή υποθεραπευτικής αναστολής της πήξης με χρήση κουμαρίνης ως αντιπηκτικό

Η λομιταπίδη αυξάνει τη συγκέντρωση της βαρφαρίνης στο πλάσμα. Η αύξηση της δόσης της λομιταπίδης μπορεί να προκαλέσει υπερθεραπευτική αναστολή της πήξης, η δε μείωσή της υποθεραπευτική αναστολή της πήξης. Ένας από τους πέντε ενήλικες ασθενείς της μελέτης φάσης 3 που έλαβαν ταυτόχρονα βαρφαρίνη αποχώρησε πρόωρα λόγω, μεταξύ άλλων, της δυσκολίας ελέγχου του INR. Στους ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη πρέπει να παρακολουθείται τακτικά το INR, ιδίως μετά από τροποποίηση της δόσης της λομιταπίδης. Η δόση βαρφαρίνης πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις.

Κατανάλωση οιοπνεύματος

Το οινόπνευμα μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ηπατικού λίπους και να προκαλέσει ή να επιδεινώσει ηπατικές βλάβες. Στη μελέτη φάσης 3, οι 3 από τους 4 ενήλικες ασθενείς με αυξημένη ALT σε επίπεδα > 5 φορές το ULN ανέφεραν κατανάλωση οιοπνεύματος άνω των ορίων που συνιστώνται στο πρωτόκολλο. Η κατανάλωση οιοπνεύματος κατά τη διάρκεια θεραπείας με λομιταπίδη συνιστάται να αποφεύγεται.

Ηπατοτοξικοί παράγοντες

Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Lojuxta μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μπορούν να προκαλέσουν ηπατοτοξικότητα, όπως ισοτρετινοΐνη, αμιδοδαρόνη, ακεταμινοφαίνη (> 4 g/ημέρα για ≥ 3 ημέρες/εβδομάδα), μεθοτρεξάτη, τετρακυκλίνες και ταμοξιφένη. Δεν είναι γνωστές οι επιπτώσεις της ταυτόχρονης χορήγησης λομιταπίδης μαζί με άλλα ηπατοτοξικά φάρμακα. Μπορεί να είναι αναγκαία η συχνότερη διερεύνηση εξετάσεων ήπατος.

Μειωμένη απορρόφηση λιποδιαλυτών βιταμινών και λιπαρών οξέων του ορού

Δεδομένου του μηχανισμού δράσης της στο λεπτό έντερο, η λομιταπίδη μπορεί να μειώσει την απορρόφηση λιποδιαλυτών θρεπτικών συστατικών. Στις μελέτες φάσης 3 τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιατρικούς ασθενείς, οι ασθενείς έλαβαν ημερησίως διατροφικά συμπληρώματα βιταμίνης E, λινολεϊκού οξέος, άλφα λινολενικού οξέος (ALA), εικοσαπεντανοϊκού οξέος (EPA) και δεκαεξανοϊκού οξέος (DHA). Στη μελέτη φάσης 3 σε ενήλικες, τα διάμεσα επίπεδα βιταμίνης E, ALA, λινολεϊκού οξέος, EPA, DHA και αραχιδονικού οξέος στον ορό μειώθηκαν στο διάστημα που μεσολάβησε από την έναρξη έως την εβδομάδα 26, παραμένοντας ωστόσο άνω του κατώτερου ορίου των τιμών αναφοράς. Έως και την εβδομάδα 78 της θεραπείας με λομιταπίδη δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες κλινικές επιπτώσεις οι οποίες να οφείλονται σε αυτές τις μειώσεις. Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Lojuxta πρέπει να λαμβάνουν καθημερινά συμπληρώματα διατροφής τα οποία περιέχουν 400 διεθνείς μονάδες βιταμίνης E για ενήλικες και παιδιά ηλικίας 9 ετών και άνω ή 200 IU βιταμίνης E για παιδιά ηλικίας 5 έως 8 ετών, και περίπου 200 mg λινολεϊκού οξέος, 210 mg ALA, 110 mg EPA και 80 mg DHA.

Μέτρα αντισύλληψης για γυναίκες και έφηβες σε αναπαραγωγική ηλικία

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι γυναίκες και οι έφηβες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τις αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης και να ξεκινούν τη χρήση τους. Οι ασθενείς που λαμβάνουν από το στόμα αντισυλληπτικά τα οποία περιέχουν οιστρογόνα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με το ενδεχόμενο μείωσης της αποτελεσματικότητας λόγω διάρροιας και/ή εμέτου (βλ. παράγραφο 4.5). Τα από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά που περιέχουν οιστρογόνα είναι ασθενείς αναστολείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.2).

Στις ασθενείς πρέπει να συστήνεται να επικοινωνούν άμεσα με τον γιατρό τους και να διακόπτουν τη λήψη του Lojuxta σε περίπτωση κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).

Έκδοχα με γνωστή δράση

Λακτόζη

Το Lojuxta περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη λομιταπίδη και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πίνακας 3: Αλληλεπιδράσεις της λομιταπίδης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακευτικά προϊόντα	Επιδράσεις στα επίπεδα λομιταπίδης	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με λομιταπίδη
Αναστολείς του CYP3A4	<u>Ισχυροί και μέτριας ισχύος αναστολείς</u> Κατά τη συγχορήγηση λομιταπίδης 60 mg μαζί με κετοконаζόλη 200 mg -η οποία είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A4- δύο φορές την ημέρα, η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) για τη λομιταπίδη αυξήθηκε κατά περίπου 27 φορές και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) κατά περίπου 15 φορές. Δεν έχουν μελετηθεί οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ της λομιταπίδης και μέτριας ισχύος αναστολέων του CYP3A4. Οι μέτριας ισχύος αναστολείς του CYP3A4 αναμένεται να επηρεάσουν σημαντικά τη φαρμακοκινητική της λομιταπίδης. Βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης με την κετοконаζόλη, η οποία είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A4, και των ιστορικών δεδομένων σχετικά με το μοντέλο CYP3A4 μιδαζολάμης, η ταυτόχρονη χορήγηση μέτριας ισχύος αναστολέων του CYP3A4 αναμένεται να αυξήσει την έκθεση στη λομιταπίδη κατά 4-10 φορές.	<u>Ισχυροί και μέτριας ισχύος αναστολείς</u> Η χορήγηση ισχυρών ή μέτριας ισχύος αναστολέων του CYP3A4 ταυτόχρονα με το Lojuxta αντενδείκνυται. Εάν δεν είναι δυνατόν να αποφευχθεί η θεραπεία με αντιμυκητιασικά αζόλης (π.χ. ιτρακοναζόλη, κετοконаζόλη, φλουκοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη), αντιαρρυθμικά όπως η δρονηδαρόνη, μακρολιδικά αντιβιοτικά (π.χ. ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη), αντιβιοτικά κετολιδών (π.χ. τελιθρομυκίνη), αναστολείς της πρωτεάσης του ιού HIV και με αναστολείς των διαύλων ασβεστίου διλτιαζέμη και βεραπαμίλη, πρέπει να αναστέλλεται η ταυτόχρονη χορήγηση Lojuxta κατά τη διάρκειά της (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Ο χυμός γκρέιπφρουτ είναι μέτριας ισχύος αναστολέας του CYP3A4 και αναμένεται να αυξήσει σημαντικά την έκθεση στη λομιταπίδη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Lojuxta πρέπει να αποφεύγουν την κατανάλωση χυμού γκρέιπφρουτ.

Φαρμακευτικά προϊόντα	Επιδράσεις στα επίπεδα λομιταπίδης	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με λομιταπίδη
	<u>Ασθενείς αναστολείς</u> Οι ασθενείς αναστολείς του CYP3A4 αναμένεται να αυξήσουν την έκθεση στην λομιταπίδη, όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα. Όταν συγχορηγήθηκε ταυτόχρονα λομιταπίδη 20 mg με ατορβαστατίνη, έναν ασθενή αναστολέα του CYP3A4, οι τιμές AUC και C_{max} της λομιταπίδης αυξήθηκαν κατά το διπλάσιο. Όταν η δόση της λομιταπίδης λήφθηκε με χρονική απόσταση 12 ωρών από την ατορβαστατίνη, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αύξηση της έκθεσης στην λομιταπίδη. Όταν συγχορηγήθηκε ταυτόχρονα λομιταπίδη 20 mg ή με χρονική απόσταση 12 ωρών με αιθινυλοιστραδιόλη /νοργεστιμάτη, που είναι ασθενής αναστολέας του CYP3A4, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αύξηση της έκθεσης στην λομιταπίδη.	<u>Ασθενείς αναστολείς</u> Κατά τη χορήγηση με ατορβαστατίνη, η δόση της λομιταπίδης θα πρέπει να λαμβάνεται με χρονική απόσταση 12 ωρών ή να μειωθεί κατά το ήμισυ (βλ. παράγραφο 4.2). Η δόση της λομιταπίδης θα πρέπει να λαμβάνεται με χρονική απόσταση 12 ωρών από οποιουδήποτε άλλους ασθενείς αναστολείς του CYP3A4 που χορηγούνται ταυτόχρονα. Παραδείγματα ασθενών αναστολέων του CYP3A4 είναι: η αλπραζολάμη, η αμιωδαρόνη, η αμλοδιπίνη, η ατορβαστατίνη, η αζιθρομυκίνη, η βικαλουταμίδη, η σιλοσταζόλη, η σιμετιδίνη, η κυκλοσπορίνη, η κλοτριμαζόλη, η φλουξετίνη, η φλουβοξαμίνη, η φουμαρική οξύ, το φυτό σαλιβουρία, η υδραστίδα (goldenseal), η ισονιαζίδη, η ουσία ivacaftor, η λασιδιπίνη, η λαπατινίμη, η λιναγλιπτίνη, η νιλοτινίμη, τα από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά που περιέχουν οιστρογόνα, η παζοπανίμη, το αιθέριο έλαιο μέντας, η προπιβερίνη, η ρανιτιδίνη, η ρανολαζίνη, η ροξιθρομυκίνη, τα πορτοκάλια Σεβίλλης, η τακρόλιμους, η τικαγρελόρη και η τολβαπτίνη. Ο κατάλογος αυτός δεν είναι πλήρης και για τυχόν αλληλεπιδράσεις του εκάστοτε φαρμακευτικού προϊόντος -μέσω του CYP3A4- το οποίο χορηγείται ταυτόχρονα με το Lojuxta, οι συνταγογράφοι πρέπει να ανατρέχουν στις πληροφορίες συνταγογράφησης του. Αν και η επίδραση της χορήγησης περισσότερων του ενός ασθενών αναστολέων του CYP3A4 δεν έχει μελετηθεί, αναμένεται υψηλότερη έκθεση στη λομιταπίδη από ό,τι με τη συγχορήγηση ενός μόνο αναστολέα. Κατά τη χορήγηση περισσότερων του ενός ασθενών αναστολέων του CYP3A4 μαζί με το Lojuxta απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή.

Φαρμακευτικά προϊόντα	Επιδράσεις στα επίπεδα λομιταπίδης	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με λομιταπίδη
Επαγωγείς του CYP3A4	Τα φάρμακα που επάγουν τη δράση του CYP3A4 εικάζεται ότι αυξάνουν τον ρυθμό και τον βαθμό μεταβολισμού της λομιταπίδης, μειώνοντας κατ' επέκταση την επίδραση της λομιταπίδης. Ο αντίκτυπος στην αποτελεσματικότητα ενδέχεται να παρουσιάζει διακυμάνσεις.	Σε περίπτωση συγχορήγησης του Lojuxta με επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. αμινογλουτεθιμίδη, ναφκιλλίνη, μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης, φαινοβαρβιτάλη, ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, πιογλιταζόνη, λειχηνόχορτο (St. John's Wort), γλυκοκορτικοειδή, μοδαφινίλη και φαινυτοΐνη), πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο η αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων να έχει επιπτώσεις στην αποτελεσματικότητα. Σε περίπτωση συγχορήγησης του Lojuxta με επαγωγείς του CYP3A4 συνιστάται η αύξηση της συχνότητας μέτρησης της χοληστερόλης LDL. Εάν δε ο επαγωγέας του CYP3A4 προορίζεται για μακροχρόνια χρήση συνιστάται αύξηση της δόσης της λομιταπίδης ώστε να διασφαλιστεί η διατήρηση της αποτελεσματικότητας στο επιθυμητό επίπεδο.
Δεσμευτικοί παράγοντες χολικών οξέων	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση της λομιταπίδης με δεσμευτικούς παράγοντες των χολικών οξέων (ρητίνες όπως η κολεσεβελάμη και η χολεστυραμίνη).	Καθώς οι δεσμευτικοί παράγοντες των χολικών οξέων μπορούν να επηρεάσουν την απορρόφηση φαρμάκων χορηγούμενων από το στόμα, πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά το Lojuxta.

Επιδράσεις της λομιταπίδης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αναστολείς της αναγωγάσης HMG-CoA («στατίνες»)

Η λομιταπίδη αυξάνει τις συγκεντρώσεις των στατινών στο πλάσμα. Κατά τη χορήγηση λομιταπίδης 60 mg σε σταθεροποιημένη κατάσταση πριν από τη χορήγηση σιμβαστατίνης 40 mg, η AUC και η C_{max} του οξέος σιμβαστατίνης αυξήθηκαν κατά 68% και 57% αντιστοίχως. Κατά τη χορήγηση λομιταπίδης 60 mg σε σταθεροποιημένη κατάσταση πριν από τη χορήγηση ατορβαστατίνης 20 mg, η AUC και η C_{max} του οξέος ατορβαστατίνης αυξήθηκαν κατά 52% και 63% αντιστοίχως. Κατά τη χορήγηση λομιταπίδης 60 mg σε σταθεροποιημένη κατάσταση πριν από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης 20 mg, ο χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση (T_{max}) της ροσουβαστατίνης αυξήθηκε από 1 σε 4 ώρες, η AUC κατά 32%, η δε C_{max} παρέμεινε αμετάβλητη. Ο κίνδυνος μυοπάθειας με τη σιμβαστατίνη είναι δοσοεξαρτώμενος. Η χρήση του Lojuxta σε ασθενείς που λαμβάνουν μεγάλες δόσεις σιμβαστατίνης (> 40 mg) αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Αντιπηκτικά που περιέχουν κουμαρίνη

Κατά τη χορήγηση λομιταπίδης 60 mg σε σταθεροποιημένη κατάσταση 6 ημέρες μετά τη χορήγηση βαρφαρίνης 10 mg, το INR αυξήθηκε κατά 1,26 φορές. Οι τιμές AUC της R(+)-βαρφαρίνης και της S(-)-βαρφαρίνης αυξήθηκαν κατά 25% και 30% αντιστοίχως. Οι τιμές C_{max} της R(+)-βαρφαρίνης και της S(-)-βαρφαρίνης αυξήθηκαν κατά 14% και 15% αντιστοίχως. Στους ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρίνες (όπως η βαρφαρίνη) ταυτόχρονα με Lojuxta, το INR πρέπει να προσδιορίζεται πριν από την έναρξη της χορήγησης του Lojuxta και να παρακολουθείται τακτικά, η δε δόση των κουμαρινών πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαινοφιβράτη, νιασίνη και εξετιμίμπη

Κατά τη χορήγηση λομιταπίδης σε σταθεροποιημένη κατάσταση πριν από τη χορήγηση φαινοφιβράτης 145 mg κονιορτοποιημένης σε επίπεδο μικρόν, νιασίνης εκτεταμένης αποδέσμευσης 1.000 mg ή εξετιμίμπης 10 mg, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην έκθεση σε κανένα από τα συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα. Κατά τη συγχορήγηση με Lojuxta δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Αντισυλληπτικά χορηγούμενα από το στόμα

Κατά τη χορήγηση λομιταπίδης 50 mg σε σταθεροποιημένη κατάσταση μαζί με από του στόματος χορηγούμενο αντισυλληπτικό που περιέχει οιστρογόνα, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική ή στατιστικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική των συστατικών του αντισυλληπτικού που χορηγήθηκε από το στόμα (αιθινυλοιστραδιόλη και 17-δεσκακετυλ νοργεστιμάτη, η οποία είναι ο μεταβολίτης της νοργεστιμάτης. Αν και η λομιταπίδη δεν αναμένεται να επηρεάσει άμεσα την αποτελεσματικότητα των από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών που περιέχουν οιστρογόνα, η διάρροια και/ή ο έμετος μπορούν να μειώσουν την απορρόφηση των ορμονών. Σε περίπτωση παρατεταμένης ή σοβαρής διάρροιας και/ή εμέτου που διαρκεί περισσότερες από 2 ημέρες, πρέπει να λαμβάνονται συμπληρωματικά μέτρα αντισύλληψης για διάστημα 7 ημερών μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Υποστρώματα της p-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp)

Η λομιταπίδη αναστέλλει την p-γλυκοπρωτεΐνη *in vitro* και μπορεί να αυξήσει την απορρόφηση των υποστρωμάτων αυτής της γλυκοπρωτεΐνης. Η συγχορήγηση του Lojuxta με υποστρώματα της p-γλυκοπρωτεΐνης (όπως αλίσκιν, αμπρισεντάνη, κολικίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, διγοξίνη, εβερόλιμους, φεξοφεναδίνη, ιματινίμπη, λαπατινίμπη, μαραβιρόκη, νιλοτινίμπη, ποσακοναζόλη, ρανολαζίνη, σαξαγλιπτίνη, σιρόλιμους, σιταγλιπτίνη, ταλινολόλη, τολβαπτάνη, τοποτεκάνη) μπορεί να αυξήσει την απορρόφησή τους. Κατά τη συγχορήγηση με Lojuxta πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης του υποστρώματος της p-γλυκοπρωτεΐνης.

Αξιολόγηση αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων in vitro

Η λομιταπίδη αναστέλλει το ένζυμο CYP3A4. Η λομιταπίδη δεν επάγει τις ισομορφές 1A2, 3A4 ή 2B6 του CYP3A4 και δεν αναστέλλει τις ισομορφές 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ή 2E1 αυτού. Η λομιταπίδη δεν είναι υπόστρωμα της p-γλυκοπρωτεΐνης, αλλά αναστολέας της. Η λομιταπίδη δεν αναστέλλει την πρωτεΐνη αντοχής του καρκίνου του μαστού (BCRP).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Χρήση σε γυναίκες και έφηβες σε αναπαραγωγική ηλικία

Πριν από την έναρξη της θεραπείας σε γυναίκες και έφηβες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να επιβεβαιώνεται η απουσία εγκυμοσύνης, να παρέχεται κατάλληλη ενημέρωση σχετικά με αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης και να ξεκινά η εφαρμογή αποτελεσματικής μεθόδου αντισύλληψης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν από το στόμα αντισυλληπτικά τα οποία περιέχουν οιστρογόνα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με το ενδεχόμενο μείωσης της αποτελεσματικότητας λόγω διάρροιας και/ή εμέτου. Μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα πρέπει να χρησιμοποιούνται πρόσθετα μέτρα αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.5).

Κύηση

Το Lojuxta αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης. Δεν υπάρχουν αξιόπιστα δεδομένα σχετικά με τη χορήγησή του σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπτυξιακή τοξικότητα (τερατογένεση, εμβρυοτοξικότητα, βλ. παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η λομιταπίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεδομένης της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών που διαπιστώθηκε στις μελέτες της λομιταπίδης σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3), πρέπει να αποφασιστεί το εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή η χορήγηση του

φαρμακευτικού προϊόντος, λαμβάνοντας υπόψη τη σημασία του φαρμακευτικού προϊόντος για τη μητέρα.

Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων στους οποίους χορηγήθηκε λομιταπίδη σε επίπεδα συστημικής έκθεσης (AUC) που εκτιμώνται ότι ήταν τετραπλάσια ή πενταπλάσια της μέγιστης συνιστώμενης δόσης για τους ανθρώπους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Lojuxta έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων λόγω πιθανών επιδράσεων στο νευρικό σύστημα, όπως ζάλη (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία ήταν τα μη φυσιολογικά επίπεδα των ηπατικών αμινοτρανσφερασών (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ενήλικες αφορούν το γαστρεντερικό σύστημα (93%) δηλ. διάρροια (79%), ναυτία (65%), δυσπεψία (38%) και έμετος (34%). Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρθηκαν από το 20% τουλάχιστον των ασθενών, περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, κοιλιακή δυσφορία, διάταση κοιλίας, δυσκοιλιότητα και μετεωρισμό. Οι ανεπιθύμητες γαστρεντερικές ενέργειες εμφανίστηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα κατά τη φάση κλιμάκωσης της δόσης στη μελέτη και υποχώρησαν μόλις προσδιορίστηκε η μέγιστη ανεκτή δόση λομιταπίδης για τους ασθενείς.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια (14%), έμετος (10%), διάταση κοιλίας (7%) και αύξηση των επιπέδων της ALT (7%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος (SOC) MedDRA και κατά συχνότητα, με πρώτες τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες χαρακτηρίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Στον Πίνακα 4 παρατίθενται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν για τους ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με HoFH που έλαβαν θεραπεία στις κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Πίνακας 4: Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Γαστρεντερίτιδα
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Μείωση της όρεξης*
	Μη γνωστής συχνότητας	Αφυδάτωση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ζάλη Κεφαλαλγία Ημικρανία
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Διάρροια* Ναυτία* Έμετος* Κοιλιακή δυσφορία Δυσπεψία Κοιλιακό άλγος* Άλγος άνω κοιλιακής χώρας* Μετεωρισμός* Διάταση κοιλιάς Δυσκοιλιότητα
	Συχνές	Γαστρίτιδα Τεινεσμός Αεροφαγία Επιτακτική αφόδευση Ερυγή (ρέψιμο) Αυξημένη κινητικότητα του εντέρου* Διάταση του στομάχου Γαστρικές διαταραχές Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση Αιμορραγία αιμορροΐδων Αναγωγή τροφής
Ηπατοχολικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Αύξηση αμινοτρανσφεράσης αλανίνης* Αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης*
	Συχνές	Αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών* Ηπατική στεάτωση* Ηπατοτοξικότητα Ηπατομεγαλία* Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εκχυμώσεις Βλατίδες Ερυθριματώδες εξάνθημα Ξάνθωμα
	Μη γνωστής συχνότητας	Αλωπεκία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μη γνωστής συχνότητας	Μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Συχνές	Κόπωση

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Απώλεια βάρους
	Συχνές	Αύξηση διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου Μείωση καλίου αίματος Μείωση καροτενίου Μη φυσιολογικές τιμές διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου Παράταση χρόνου προθρομβίνης Μειωμένα επίπεδα βιταμίνης E Μειωμένα επίπεδα βιταμίνης K

* Η ανεπιθύμητη ενέργεια εμφανίστηκε σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς.
Όλες οι άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν μόνο σε ενήλικες ασθενείς

Στον πίνακα 5 απαριθμούνται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τις μελέτες φάσης 2 οι οποίες αξιολόγησαν ασθενείς με αυξημένη LDL-C (όχι HoFH), οι οποίοι έλαβαν λομιταπίδη ως μονοθεραπεία (N = 291).

Πίνακας 5: Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με αυξημένη χοληστερόλη LDL

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Όχι συχνές	Γαστρεντερίτιδα Γαστρεντερική λοίμωξη Γρίπη Ρινοφαρυγγίτιδα Παραρρινοκολπίτιδα
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές	Αναιμία
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Συχνές	Μείωση της όρεξης
	Όχι συχνές	Αφυδάτωση Αύξηση της όρεξης
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Όχι συχνές	Παραίσθησία Υπνηλία
Διαταραχές του οφθαλμού	Όχι συχνές	Οφθαλμικό οίδημα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές	Τίγγος
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Όχι συχνές	Βλάβες του φάρυγγα Σύνδρομο βήχα εκ του ανώτερου αεραγωγού

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Διάρροια Ναυτία Μετεωρισμός
	Συχνές	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας Διάταση κοιλίας Κοιλιακό άλγος Έμετος Κοιλιακή δυσφορία Δυσπεψία Ερυγμή (ρέψιμο) Άλγος κάτω κοιλιακής χώρας Αυξημένη κινητικότητα του εντέρου
	Όχι συχνές	Ξηροστομία Σκληρά κόπρανα Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση Κοιλιακή ευαισθησία Επιγαστρική δυσφορία Διάταση του στομάχου Αιματέμεση Αιμορραγία του κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα Οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση
Ηπατοχολικές διαταραχές	Συχνές	Αύξηση αμινοτρανσφεράσης αλανίνης Αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
	Όχι συχνές	Ηπατομεγαλία Αύξηση γάμμα γλουταμυλοτρανσφεράσης
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Φουσκάλα του δέρματος Ξηροδερμία Υπεριδρωσία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί
	Όχι συχνές	Αρθραλγία Μυαλγία Πόνος στα άκρα Οίδημα στις αρθρώσεις Μυϊκές συσπάσεις
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	Αιματουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Συχνές	Κόπωση Εξασθένηση
	Όχι συχνές	Πόνος στον θώρακα Ρίγη Πρόωρος κορεσμός Διαταραχές στη βάδιση Αδιαθεσία Πυρεξία

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Μείωση των επιπέδων των ουδετερόφιλων Μείωση των επιπέδων των λευκοκυττάρων
	Όχι συχνές	Απώλεια βάρους Αύξηση χολερυθρίνης αίματος Αύξηση του ποσοστού ουδετερόφιλων Πρωτεΐνη ούρων Παράταση χρόνου προθρομβίνης Μη φυσιολογικές εξετάσεις πνευμονικής λειτουργίας Αύξηση των επιπέδων των λευκοκυττάρων

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λομιταπίδης έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με HoFH ηλικίας 5 έως 17 ετών. 43 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με λομιταπίδη σε μια μελέτη φάσης 3 (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν αναγνωρίστηκαν νέες ανησυχίες όσον αφορά την ασφάλεια. Τα γαστρεντερικά συμβάντα ήταν λιγότερο συχνά και λιγότερο βαριά στους παιδιατρικούς ασθενείς. Δεν αναφέρθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στην οιστραδιόλη ή την τεστοστερόνη ορού και οι αυξήσεις ήταν εντός των αναμενόμενων ευρών ανάπτυξης (βλ. παράγραφο 5.3).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να λαμβάνει συμπτωματική θεραπεία και να εφαρμόζονται υποστηρικτικά μέτρα, όπως απαιτείται. Θα πρέπει να παρακολουθούνται οι σχετιζόμενες με το ήπαρ εξετάσεις. Η αιμοδιύλιση δεν είναι πιθανό να είναι ωφέλιμη, δεδομένου ότι η λομιταπίδη είναι σε μεγάλο βαθμό προσδεμένη σε πρωτεΐνες.

Η από του στόματος χορήγηση στα τρωκτικά μονών δόσεων λομιταπίδης, οι οποίες ήταν ≥ 600 φορές υψηλότερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τους ανθρώπους (1 mg/kg), ήταν καλώς ανεκτή. Στις κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους, κατά τις οποίες χορηγήθηκε στους συμμετέχοντες μία μέγιστη δόση των 200 mg, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Υπολιπιδαιμικοί παράγοντες, άλλοι υπολιπιδαιμικοί παράγοντες, κωδικός ATC: C10AX12

Μηχανισμός δράσης

Η λομιταπίδη είναι εκλεκτικός αναστολέας της μικροσωμιακής πρωτεΐνης μεταφοράς (MTP). Η MTP είναι μια πρωτεΐνη ενδοκυτταρικής μεταφοράς λιπιδίων η οποία βρίσκεται στον αυλό του

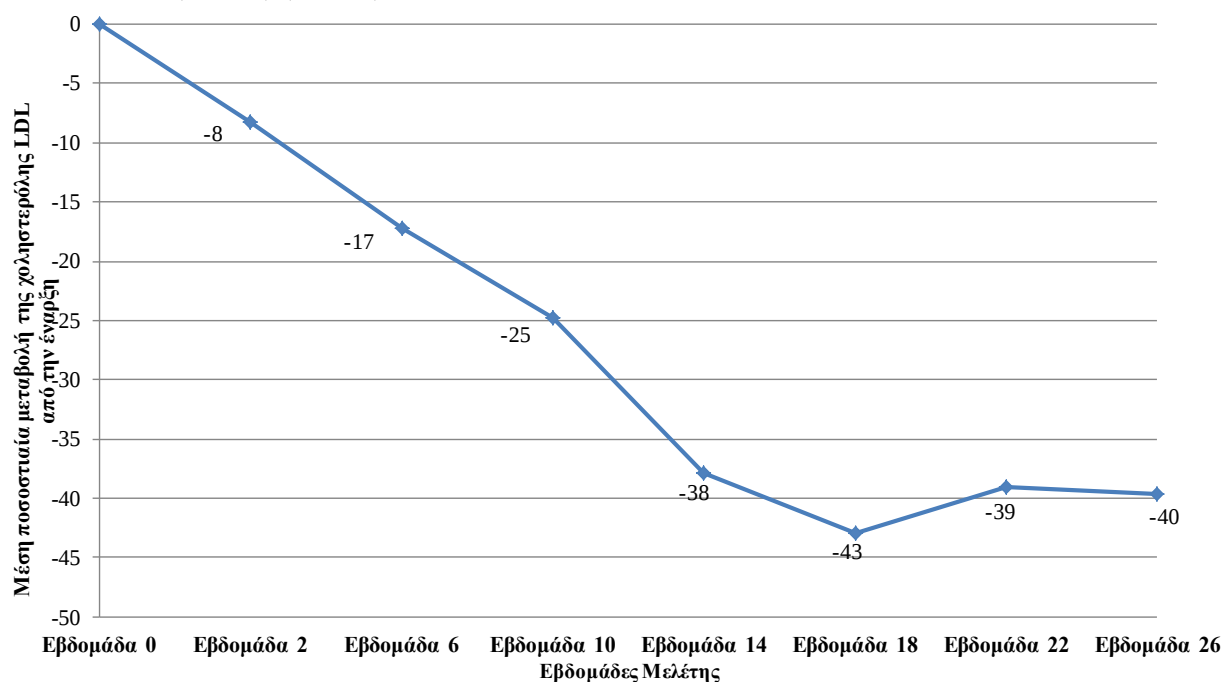
ενδοπλασματικού δικτύου και είναι υπεύθυνη για τη δέσμευση και τη μεταφορά μεμονωμένων μορίων λιπιδίων μεταξύ μεμβρανών. Η MTP διαδραματίζει βασικό ρόλο στη σύνθεση των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν απολιποπρωτεΐνη Β στο ήπαρ και στα έντερα. Η αναστολή της MTP μειώνει την έκκριση λιποπρωτεϊνών και τις κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις των λιπιδίων που μεταφέρονται μέσω των λιποπρωτεϊνών, όπως η χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λομιταπίδης χορηγούμενης παράλληλα με διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες σε ενήλικες με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία αξιολογήθηκαν στο πλαίσιο ανοιχτής μελέτης μονού σκέλους (UP1002/AEGR-733-005). Κατά την έναρξη στη μελέτη ζητήθηκε από τους ασθενείς να ακολουθήσουν διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (κάτω του 20% των θερμίδων να προέρχεται από λιπαρά) και την υπολιπιδαιμική θεραπεία τους, περιλαμβανομένης της αφαίρεσης της χοληστερόλης LDL, ανάλογα με την περίπτωση, ξεκινώντας 6 εβδομάδες πριν από την έναρξη και έως την εβδομάδα 26 τουλάχιστον. Η δόση λομιταπίδης αυξήθηκε κλιμακωτά από τα 5 mg έως τη μέγιστη ανεκτή δόση που προσδιορίστηκε χωριστά για κάθε ασθενή με ανώτατο όριο τα 60 mg. Μετά την εβδομάδα 26, οι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με λομιταπίδη ώστε να προσδιοριστούν οι επιδράσεις της μακροχρόνιας θεραπείας, αλλά τους επιτράπηκε να αλλάξουν τη βασική υπολιπιδαιμική τους θεραπεία. Η προβλεπόμενη διάρκεια της θεραπείας στο πλαίσιο της μελέτης ήταν 78 εβδομάδες.

Στη μελέτη μετείχαν είκοσι εννιά ασθενείς, δεκαέξι άνδρες (55%) και 13 γυναίκες (45%), ηλικίας από 18 έως 55 ετών, με μέσο όρο ηλικίας τα 30,7 έτη. Στη μελέτη παρέμειναν μέχρι την εβδομάδα 78 οι 23 εξ αυτών. Η μέση δόση της λομιταπίδης ήταν 45 mg την εβδομάδα 26 και 40 mg την εβδομάδα 78. Την εβδομάδα 26, η μέση ποσοστιαία μεταβολή της χοληστερόλης LDL στον προς θεραπεία πληθυσμό (ITT) σε σχέση με την έναρξη ήταν -40% ($p < 0,001$). Στην εικόνα 1 αναπαρίσταται η μέση ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη έως την εβδομάδα 26, συμπεριλαμβανομένων των τελευταίων διαθέσιμων δεδομένων για τους συμμετέχοντες που αποχώρησαν (LOCF).

Εικόνα 1: Μέσες ποσοστιαίες μεταβολές της χοληστερόλης LDL στη βασική μελέτη αποτελεσματικότητας UP1002/AEGR-733-005 από την έναρξη έως την εβδομάδα 26 (πρωτεύον καταληκτικό σημείο) συμπεριλαμβανομένων σε κάθε αξιολόγηση των τελευταίων διαθέσιμων δεδομένων για τους συμμετέχοντες που αποχώρησαν (LOCF) (N = 29)



Οι μεταβολές στα λιπίδια και στις λιποπρωτεΐνες έως την εβδομάδα 26 και την εβδομάδα 78 της θεραπείας με λομιταπίδη παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Απόλυτες τιμές και ποσοστιαίες μεταβολές στα λιπίδια και στις λιποπρωτεΐνες από την έναρξη έως την εβδομάδα 26 και την εβδομάδα 78 (βασική μελέτη αποτελεσματικότητας UP1002/AEGR-733-005)

Παράμετρος (μονάδες)	Έναρξη	Εβδομάδα 26/LOCF (N = 29)			Εβδομάδα 78 (N = 23)		
	Μέση τιμή (τυπική απόκλιση)	Μέση τιμή (τυπική απόκλιση)	% Μεταβολή	τιμή p^b	Μέση τιμή (τυπική απόκλιση)	% Μεταβολή	τιμή p^b
Χοληστερόλη LDL, άμεση (mg/dL)	336 (114)	190 (104)	-40	< 0,001	210 (132)	-38	< 0,001
Ολική χοληστερόλη (TC) (mg/dL)	430 (135)	258 (118)	-36	< 0,001	281 (149)	-35	< 0,001
Απολιποπρωτεΐνη Β (apo B) (mg/dL)	259 (80)	148 (74)	-39	< 0,001	151 (89)	-43	< 0,001
Τριγλυκερίδια (TG) (mg/dL) ^a	92	57	-45	0,009	59	-42	0,012
Χοληστερόλη λιποπρωτεΐνης μη υψηλής πυκνότητας (Non-HDL-C) (mg/dL)	386 (132)	217 (113)	-40	< 0,001	239 (146)	-39	< 0,001
Χοληστερόλη λιποπρωτεΐνης πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL-C) (mg/dL)	21 (10)	13 (9)	-29	0,012	16 (15)	-31	0,013
Λιποπρωτεΐνη Α (Lp(a)) (nmol/L) ^a	66	61	-13	0,094	72	-4	< 0,842
Χοληστερόλη λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL-C) (mg/dL)	44 (11)	41 (13)	-7	0,072	43 (12)	-4,6	0,246

^a Η διάμεση τιμή (διάμεσος) παρατίθεται για τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και λιποπρωτεΐνης Α. Η τιμή p βασίζεται στη μέση ποσοστιαία μεταβολή.

^b Τιμή p για τη μέση ποσοστιαία μεταβολή σε σύγκριση με την έναρξη βάσει στατιστικού ελέγχου t (Student) σε δύο ομάδες παρατηρήσεων (paired t -test).

Τόσο την εβδομάδα 26 όσο και την εβδομάδα 78 οι μειώσεις στα επίπεδα των LDL-C, TC, apo B, TG, non-HDL-C και VLDL-C ήταν σημαντικές. Η μεταβολή στην HDL-C έτεινε προς χαμηλότερα επίπεδα την εβδομάδα 26, αλλά μέχρι την εβδομάδα 78 επανήλθε στα επίπεδα της έναρξης.

Δεν έχει προσδιοριστεί η επίδραση του Lojuxta στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Στην έναρξη, 93% των ασθενών λάμβαναν κάποια στατίνη, 76% εξετιμίμπη, 10% νιασίνη, 3% κάποιον δεσμευτικό παράγοντα χολικών οξέων και 62% υποβάλλονταν σε αφαίρεση. Σε δεκαπέντε από τους 23 ασθενείς (65%), η υπολιπιδαιμική θεραπεία μειώθηκε μέχρι την εβδομάδα 78, περιλαμβανομένων περιπτώσεων προγραμματισμένων και αιφνίδιων μειώσεων/διακοπών της θεραπείας. Η αφαίρεση διακόπηκε σε 3 από τους 13 ασθενείς που υποβάλλονταν σε αφαίρεση την εβδομάδα 26, ενώ η

συχνότητά της μειώθηκε σε 3 ασθενείς, οι οποίοι διατήρησαν χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης LDL μέχρι την εβδομάδα 78. Το κλινικό όφελος από τη μείωση της βασικής υπολιπιδαιμικής θεραπείας, περιλαμβανομένης της αφαίρεσης, δεν είναι βέβαιο.

Από τους 23 ασθενείς που παρέμειναν στη μελέτη μέχρι και την εβδομάδα 78, οι 19 (83%) παρουσίασαν μείωση στα επίπεδα της χοληστερόλης LDL $\geq 25\%$. Σε 8 από αυτούς (35%) τα επίπεδα της χοληστερόλης LDL ήταν στο συγκεκριμένο χρονικό σημείο χαμηλότερα των 100 mg/dL και σε 1 χαμηλότερα των 70 mg/dL.

Σε 10 ασθενείς της συγκεκριμένης μελέτης αυξήθηκαν τα επίπεδα AST ή/και ALT κατά περισσότερες από 3 φορές το ULN (βλ. Πίνακας 7).

Πίνακας 7: Υψηλότερες τιμές στα αποτελέσματα των εξετάσεων ήπατος μετά την πρώτη δόση (βασική μελέτη αποτελεσματικότητας UP1002/AEGR-733-005)

Παράμετρος/Μη φυσιολογική τιμή	N (%)
ALT	
Αριθμός αξιολογηθέντων ασθενών	29
> 3 έως $\leq 5 \times$ ULN	6 (20,7)
> 5 έως $\leq 10 \times$ ULN	3 (10,3)
> 10 έως $\leq 20 \times$ ULN	1 (3,4)
> 20 $\times$ ULN	0
AST	
Αριθμός αξιολογηθέντων ασθενών	29
> 3 έως $\leq 5 \times$ ULN	5 (17,2)
> 5 έως $\leq 10 \times$ ULN	1 (3,4)
> 10 έως $\leq 20 \times$ ULN	0
> 20 έως ULN	0

Οι αυξήσεις των ALT ή/και AST σε επίπεδα $> 5 \times$ ULN αντιμετωπίστηκαν μέσω μείωσης της δόσης ή προσωρινής διακοπής της χορήγησης λομιταπίδης και όλοι ασθενείς μπόρεσαν να συνεχίσουν τη θεραπεία με το υπό μελέτη φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αύξηση των τιμών της ολικής χολερυθρίνης ή της αλκαλικής φωσφατάσης. Το ηπατικό λίπος μετρήθηκε προοπτικά μέσω ΦΜΣ σε όλους τους επιλέξιμους ασθενείς κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης (βλ. Πίνακας 8). Από τα δεδομένα ατόμων που υποβλήθηκαν σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις μετά τη διακοπή της λομιταπίδης προκύπτει ότι η συσσώρευση ηπατικού λίπους είναι αναστρέψιμη, χωρίς ωστόσο να είναι γνωστό το κατά πόσον παραμένουν βλάβες στους ιστούς.

Πίνακας 8: Μέγιστες μεταβολές ανά κατηγορία εκφρασμένες σε % ηπατικού λίπους (βασική μελέτη αποτελεσματικότητας UP1002/AEGR-733-005)

Μέγιστη απόλυτη αύξηση σε % ηπατικού λίπους	Φάση αποτελεσματικότητας Εβδομάδες 0-26 N (%)	Φάση ασφάλειας Εβδομάδες 26-78 N (%)	Συνολική μελέτη Εβδομάδες 0-78 N (%)
Αριθμός αξιολογήσιμων ασθενών	22	22	23
≤ 5%	9 (41)	6 (27)	5 (22)
> 5% έως ≤ 10%	6 (27)	8 (36)	8 (35)
> 10% έως ≤ 15%	4 (18)	3 (14)	4 (17)
> 15% έως ≤ 20%	1 (5)	4 (18)	3 (13)
> 20% έως ≤ 25%	1 (5)	0	1 (4)
> 25%	1 (5)	1 (5)	2 (9)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια ανοιχτή κλινική μελέτη μονού σκέλους (APH-19) αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και τη μακροχρόνια ασφάλεια της λομιταπίδης όταν συγχωρηγήθηκε με διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 5 έως 17 ετών με HoFH, που λάμβαναν σταθερή υπολιπιδαιμική θεραπεία (LLT, περιλαμβανομένης της αφαίρεσης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL), ανάλογα με την περίπτωση). Η κλινική μελέτη περιλάμβανε μια εισαγωγική περίοδο 6 εβδομάδων, ακολουθούμενη από μια φάση αποτελεσματικότητας 24 εβδομάδων και μια φάση ασφάλειας 80 εβδομάδων.

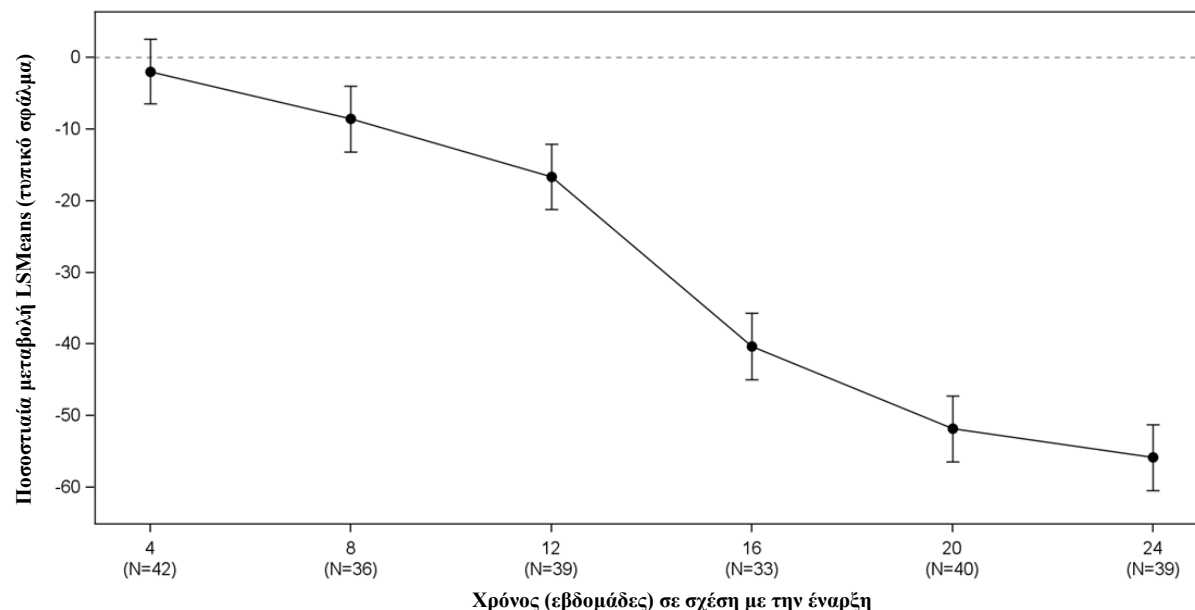
Η δόση της λομιταπίδης κλιμακώθηκε από μια εξαρτώμενη από την ηλικία δόση έναρξης σε μια μέγιστη ανεκτή δόση, όπως εφαρμόζεται στην παιδιατρική ηλικιακή ομάδα και με βάση την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια (βλ. Πίνακα 1: σημειώνεται ότι οι ασθενείς ηλικίας 16 έως 17 ετών είχαν τη δυνατότητα κλιμάκωσης σε μέγιστη ανεκτή δόση 60 mg). Μετά την εβδομάδα 24, οι ασθενείς εισήλθαν στη φάση ασφάλειας 80 εβδομάδων και παρέμειναν στη λομιταπίδη για να προσδιοριστούν οι επιδράσεις της μακροχρόνιας θεραπείας. Κατά τη διακριτική ευχέρεια του ερευνητή, οι ασθενείς είχαν τη δυνατότητα αλλαγής της LLT υποβάθρου τους ή/και αύξησης της δόσης λομιταπίδης (μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις) κατά τη διάρκεια της φάσης ασφάλειας.

Εντάχθηκαν σαράντα έξι (46) ασθενείς, εκ των οποίων 43 ολοκλήρωσαν την εισαγωγική περίοδο, 41 ολοκλήρωσαν τη φάση αποτελεσματικότητας και 39 ολοκλήρωσαν τη φάση ασφάλειας. Το σύνολο πλήρους ανάλυσης (FAS) περιλάμβανε όλους τους συμμετέχοντες που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση λομιταπίδης και οι οποίοι είχαν μία μέτρηση LDL-C κατά την έναρξη και τουλάχιστον μία μετά την έναρξη (N = 43) και αποτελούνταν από 19 αγόρια (44%) και 24 κορίτσια (56%) με μέση ηλικία τα 10,7 έτη και εύρος από 5-17 έτη. Η μέση δόση λομιταπίδης ήταν 17,0 mg για τους ασθενείς ηλικίας 5 έως 10 ετών και 27,9 mg για τους ασθενείς ηλικίας 11 έως 17 ετών καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Στη φάση αποτελεσματικότητας, 95% των ασθενών ηλικίας 5 έως 10 ετών πέτυχαν τη μέγιστη ανεκτή δόση των 20 mg, 76% των ασθενών ηλικίας 11 έως 15 ετών πέτυχαν τη μέγιστη ανεκτή δόση των 40 mg και 50% των ασθενών ηλικίας 16 έως 17 ετών πέτυχαν τη μέγιστη ανεκτή δόση των 60 mg, αλλά χρειάστηκε να γίνει τιτλοποίηση της δόσης προς τα κάτω σύντομα μετά την επίτευξη της εν λόγω δόσης. Έξι συμμετέχοντες (30%) ηλικίας 5 έως 10 ετών αύξησαν τη μέγιστη ημερήσια δόση τους στα 30 mg στη φάση ασφάλειας (από την εβδομάδα 36).

Η μέση ποσοστιαία μεταβολή της LDL-C από την έναρξη έως την εβδομάδα 24 (πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας) ήταν -53,9% (p< 0,0001) (βλ. Εικόνα 2).

Εικόνα 2: Μέσες ποσοστιαίες μεταβολές με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων από την έναρξη στην LDL-C στην παιδιατρική μελέτη APH-19 έως την εβδομάδα 24 (πρωτεύον καταληκτικό σημείο) (N = 43)

Παράμετρος: Χοληστερόλη LDL (mg/dL)



Πραγματοποιήθηκε ανάλυση υποομάδων σε ασθενείς ηλικίας 5 έως 10 ετών (N = 20) και 11 έως 17 ετών (N = 23). Οι μέσες μειώσεις από την έναρξη στην LDL-C την εβδομάδα 24 της τάξης του 57% και 52%, αντίστοιχα, ήταν παρόμοιες και στις δύο ηλικιακές ομάδες.

Το βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ποσοστιαία μεταβολή στις λιπιδικές παραμέτρους (Non-HDL-C, ολική χοληστερόλη, VLDL-C, apo B και τριγλυκερίδια) από την έναρξη έως την εβδομάδα 24. Την εβδομάδα 24, υπήρξαν στατιστικά σημαντικές ($p < 0,0001$) μειώσεις κατά περίπου 50% από την έναρξη σε καθεμία από τις λιπιδικές παραμέτρους που αξιολογήθηκαν, όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9: Απόλυτες τιμές και ποσοστιαίες μεταβολές από την έναρξη έως την εβδομάδα 24 στα λιπίδια και τις λιποπρωτεΐνες (παιδιατρική μελέτη APH-19)

Παράμετρος (μονάδες)	Έναρξη	Εβδομάδα 24/LOCF (N = 43)		
	Μέση τιμή (τυπική απόκλιση)	Μέση τιμή (τυπική απόκλιση)	% Μεταβολή	τιμή p
LDL-C, άμεση (mg/dL)	436 (189)	175 (90)	-54	< 0,0001
Ολική χοληστερόλη (TC) (mg/dL)	486 (188)	217 (94)	-50	< 0,0001
Απολιποπρωτεΐνη B (apo B) (mg/dL)	317 (133)	131 (63)	-53	< 0,0001
Τριγλυκερίδια (TG) (mg/dL)	92 (39)	42 (23)	-49	< 0,0001
Χοληστερόλη λιποπρωτεΐνης μη υψηλής πυκνότητας (Non-HDL-C) (mg/dL)	454 (192)	183 (92)	-54	< 0,0001
Χοληστερόλη λιποπρωτεΐνης πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL-C) (mg/dL)	18 (8)	8 (5)	-50	< 0,0001

Την εβδομάδα 24 το 35,9% των συμμετεχόντων είχε επιτύχει επίπεδο-στόχο LDL-C < 135 mg/dL.

Κατά την έναρξη, όλοι οι ασθενείς λάμβαναν τουλάχιστον μία LLT (91% των ασθενών λάμβαναν στατίνη, 74% λάμβαναν εξετιμίμη, 9% λάμβαναν εβοκουμάμη και 44% υποβάλλονταν σε αφαίρεση). Κατά τη διάρκεια της φάσης ασφάλειας, επιτρέπονταν αλλαγές στην LLT υποβάθρου. Δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή στις υπολιπιδαιμικές φαρμακευτικές αγωγές, ωστόσο η αφαίρεση LDL-C μειώθηκε στο 41,2% ή διακόπηκε στο 11,8% των ασθενών, αντίστοιχα, έως την εβδομάδα 104 στους ασθενείς που υποβάλλονταν σε αφαίρεση την εβδομάδα 24.

Στην παιδιατρική μελέτη, 6 ασθενείς παρουσίασαν αυξήσεις στην AST ή/και στην ALT > 3 φορές το ULN (βλ. Πίνακα 10).

Πίνακας 10: Υψηλότερες τιμές στα αποτελέσματα των εξετάσεων ήπατος μετά την πρώτη δόση (παιδιατρική μελέτη APH-19)

Παράμετρος/Μη φυσιολογική τιμή	N (%)
ALT	
Αριθμός αξιολογηθέντων ασθενών	43
> 3 έως ≤ 5 x ULN	3 (7,0)
> 5 έως ≤ 10 x ULN	2 (4,7)
> 10 έως ≤ 20 x ULN	0
> 20 x ULN	0
AST	
Αριθμός αξιολογηθέντων ασθενών	43
> 3 έως ≤ 5 x ULN	3 (7,0)
> 5 έως ≤ 10 x ULN	0
> 10 έως ≤ 20 x ULN	0
> 20 x ULN	0

Οι αυξήσεις των ALT ή/και AST σε επίπεδα AST > 3 φορές το ULN αντιμετωπίστηκαν μέσω μείωσης της δόσης ή προσωρινής διακοπής της χορήγησης λομιταπίδης και όλοι ασθενείς μπόρεσαν να συνεχίσουν τη θεραπεία με το υπό μελέτη φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αύξηση των τιμών της ολικής χολερυθρίνης ή της αλκαλικής φωσφατάσης. Το ηπατικό λίπος μετρήθηκε προοπτικά μέσω απεικόνισης NMR/μαγνητικής τομογραφίας ή υπερηχογραφήματος σε όλους τους επιλέξιμους ασθενείς κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης (Πίνακας 11). Από τα δεδομένα ατόμων που υποβλήθηκαν σε μετρήσεις μετά τη διακοπή της λομιταπίδης προκύπτει ότι η συσσώρευση ηπατικού λίπους είναι αναστρέψιμη.

Πίνακας 11: Συσσώρευση λιπιδίων στο ήπαρ σε συνάρτηση με τον χρόνο (παιδιατρική μελέτη APH-19)

Επίσκεψη	Αποτέλεσμα	Απεικόνιση NMR/ μαγνητική τομογραφία		Υπερηχογράφημα	
		5 έως 10 ετών	11 έως 17 ετών	5 έως 10 ετών	11 έως 17 ετών
Έναρξη	Σύνολο	2 (100,0)	17 (100,0)	17 (100,0)	2 (100,0)
	≤ 10% ηπατικού λίπους	2 (100,0)	16 (94,1)	17 (100,0)	2 (100,0)
	> 10% και ≤20% ηπατικού λίπους	0	1 (5,9)	0	0
	> 20% ηπατικού λίπους	0	0	0	0
Φάση αποτελεσματικότητας, εβδομάδα 24	Σύνολο	4 (100,0)	19 (100,0)	15 (100,0)	2 (100,0)
	≤ 10% ηπατικού λίπους	1 (25,0)	12 (63,2)	15 (100,0)	2 (100,0)
	> 10% και ≤20% ηπατικού λίπους	1 (25,0)	2 (10,5)	0	0
	> 20% ηπατικού λίπους	0	1 (5,3)	0	0
	Χωρίς αποτέλεσμα ^a	2 (50,0)	4 (21,1)	0	0
Φάση ασφάλειας, εβδομάδα 56	Σύνολο	3 (100,0)	18 (100,0)	16 (100,0)	2 (100,0)
	≤ 10% ηπατικού λίπους	0	9 (50,0)	15 (93,8)	2 (100,0)
	> 10% και ≤20% ηπατικού λίπους	1 (33,3)	4 (22,2)	1 (6,3)	0
	> 20% ηπατικού λίπους	0	0	0	0
	Χωρίς αποτέλεσμα ^a	2 (66,7)	5 (27,8)	0	0
Τέλος μελέτης, εβδομάδα 104	Σύνολο	4 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)	1 (100,0)
	≤ 10% ηπατικού λίπους	3 (75,0)	11 (73,3)	15 (100,0)	0
	> 10% και ≤20% ηπατικού λίπους	1 (25,0)	4 (26,7)	0	1 (100,0)
	> 20% ηπατικού λίπους	0	0	0	0

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της λομιταπίδης από το στόμα είναι 7%. Η δραστική ουσία δεν απορροφάται μόνο μέσω της διεύθυνσής της διαμέσου του εντερικού φραγμού. Πρωταρχικό ρόλο στην απορρόφηση της διαδραματίζει ο εκτεταμένος μεταβολισμός της στο ήπαρ (first pass). Οι συγκεντρώσεις της λομιταπίδης στο πλάσμα ανήλθαν στις μέγιστες τιμές τους 4-8 ώρες μετά τη

χορήγηση από το στόμα. Όταν χορηγούνται εφάπαξ δόσεις εντός του εύρους θεραπευτικών δόσεων, η φαρμακοκινητική της λομιταπίδης είναι σχεδόν ανάλογη της δόσης. Οι δόσεις άνω των 60 mg φαίνεται ότι παρουσιάζουν μια τάση μη γραμμικότητας και, κατά συνέπεια, δεν συνιστώνται.

Κατά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων, οι C_{max} και AUC αυξήθηκαν σχεδόν ανάλογα προς τη δόση της λομιταπίδης. Οι C_{max} και AUC αυξήθηκαν κατόπιν της κατανάλωσης γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (77% και 58% αντιστοίχως) ή γεύματος χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (70% και 28% αντιστοίχως). Η συσσώρευση λομιταπίδης στο πλάσμα ήταν αντίστοιχη της συσσώρευσης που είχε προβλεφθεί για χορήγηση εφάπαξ δόσης άνω των 25 mg μία φορά την ημέρα επί έως και 4 εβδομάδες. Η μεταβλητότητα της AUC της λομιταπίδης μεταξύ ατόμων ήταν περίπου 50%.

Η συσσώρευση λομιταπίδης σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 2,7 στα 25 mg και 3,9 στα 50 mg.

Κατανομή

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής της λομιταπίδης (μέσος όγκος = 1.200 λίτρα) ήταν υψηλός, παρά τον υψηλό βαθμό (> 99,8%) πρόσδεσης στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Στις μελέτες στα ζώα διαπιστώθηκε υψηλή συγκέντρωση (200πλάσια) της λομιταπίδης στο ήπαρ.

Βιομετασχηματισμός

Η λομιταπίδη μεταβολίζεται σε εκτεταμένο βαθμό, κυρίως από το ένζυμο CYP3A4. Οι ισομορφές 2E1, 1A2, 2B6, 2C8 και 2C19 του CYP συμμετέχουν σε μικρότερο βαθμό στον μεταβολισμό της λομιταπίδης, ενώ οι ισομορφές 2D6 και 2C9 δεν συμμετέχουν καθόλου.

Αποβολή

Κατόπιν της χορήγησης πόσιμου ραδιοσημασμένου διαλύματος σε υγιείς συμμετέχοντες, το 93% της χορηγηθείσας δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα και στα κόπρανα. Το 33% περίπου της ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα ούρα με τη μορφή μεταβολιτών. Το υπόλοιπο απεκκρίθηκε στα κόπρανα, κυρίως με τη μορφή οξειδωμένων μεταβολιτών. Η ημιζωή αποβολής της λομιταπίδης ήταν περίπου 29 ώρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Τα δεδομένα της βασικής κλινικής μελέτης σε ενήλικες αναλύθηκαν προκειμένου να εξεταστεί η επίδραση των πιθανών συμμεταβλητών στην έκθεση στη λομιταπίδη. Από τις παραμέτρους που εξετάστηκαν (φύλη, ΔΜΣ, φύλο, βάρος, ηλικία), μόνο ο ΔΜΣ θα μπορούσε να χαρακτηριστεί πιθανή συμμεταβλητή.

Ηλικία και φύλο

Δεν διαπιστώθηκε κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας (18-64 ετών) ή του φύλου στη φαρμακοκινητική (ΦΚ) της λομιταπίδης. Η λομιταπίδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

Χρησιμοποιήθηκε προσέγγιση ΦΚ πληθυσμού για τον χαρακτηρισμό της ΦΚ σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς, ώστε να υποστηριχθεί η επιλογή της δόσης έναρξης, της κλιμάκωσης της δόσης και της μέγιστης συνιστώμενης δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς διαφορετικών ηλικιακών ομάδων. Το μοντέλο επιβεβαίωσε ότι το σωματικό βάρος είχε επίδραση στη ΦΚ.

Φυλή

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς καυκάσιας ή λατινοαμερικανικής προέλευσης. Οι διαθέσιμες πληροφορίες δεν επαρκούν ώστε να εξακριβωθεί το εάν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης του *Lojuxta* σε άλλες φυλές. Δεδομένου, ωστόσο, ότι η δόση του φαρμακευτικού προϊόντος αυξάνεται προοδευτικά με γνώμονα την ασφάλεια και ανάλογα με την ανεκτικότητα του εκάστοτε ασθενούς, δεν συνιστάται προσαρμογή του δοσολογικού σχήματος βάσει φυλής.

Νεφρική δυσλειτουργία

Στον πληθυσμό των νεφροπαθών η λομιταπίδη μελετήθηκε μόνο σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Μια φαρμακοκινητική μελέτη σε νεφροπαθείς ασθενείς τελικού σταδίου που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση κατέδειξε 36% αύξηση στη μέση συγκέντρωση της λομιταπίδης στο πλάσμα σε σύγκριση με αντίστοιχους υγιείς μάρτυρες. Η τελική διάρκεια ημιζωής της λομιταπίδης παρέμεινε αμετάβλητη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Διενεργήθηκε ανοιχτή μελέτη εφάπαξ δόσης για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής της λομιταπίδης 60 mg σε υγιείς εθελοντές με φυσιολογική ηπατική λειτουργία σε σύγκριση με ασθενείς με ήπια (Child-Pugh A) και μέτρια (Child-Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία. Στους ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η AUC και C_{max} της λομιταπίδης ήταν υψηλότερες κατά 164% και 361% αντιστοίχως σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Στους ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, η AUC και C_{max} της λομιταπίδης ήταν υψηλότερες κατά 47% και 4% αντιστοίχως σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η λομιταπίδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία 10-15 κατά Child-Pugh).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η λομιταπίδη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων χορηγούμενων από το στόμα που διενεργήθηκαν σε τρωκτικά και σκύλους, το βασικό εύρημα που σχετίζεται με το φάρμακο ήταν η συσσώρευση λιπιδίων στο λεπτό έντερο και/ή στο ήπαρ, η οποία σχετίζεται με μείωση των επιπέδων χοληστερόλης στον ορό και/ή των τριγλυκεριδίων. Οι μεταβολές αυτές σχετίζονται με τον μηχανισμό δράσης της λομιταπίδης. Άλλες μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας που διαπιστώθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και σκύλους ήταν αύξηση των επιπέδων των αμινοτρανφερασών στον ορό, υποξεία φλεγμονή (μόνο στους αρουραίους) και νέκρωση μεμονωμένων κυττάρων. Σε μια μελέτη επαναλαμβανόμενων δόσεων σε σκύλους διάρκειας 1 έτους, δεν διαπιστώθηκαν μικροσκοπικές αλλαγές στο ήπαρ, αν και η AST του ορού αυξήθηκε οριακά στους θηλυκούς σκύλους.

Στα τρωκτικά παρατηρήθηκε πνευμονική ιστιοκύττωση. Στους σκύλους ανιχνεύθηκαν μειωμένες τιμές των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων, καθώς και ποικιλοκυττάρωση και/ή ανισοκυττάρωση. Σε μια εξάμηνης διάρκειας μελέτη σε σκύλους διαπιστώθηκε τοξικότητα στους όρχεις σκύλων των οποίων η έκθεση με δόση 60 mg ήταν 205 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση του ανθρώπου (AUC). Δεν διαπιστώθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στους όρχεις σκύλων οι οποίοι εκτέθηκαν 64 φορές περισσότερο από ό,τι οι άνθρωποι με δόση 60 mg στο πλαίσιο μελέτης διάρκειας ενός έτους.

Πραγματοποιήθηκε μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων χορηγούμενων από το στόμα, διάρκειας 90 ημερών, σε νεαρούς αρουραίους. Τα ευρήματα ήταν ως επί το πλείστον αντίστοιχα με τις μελέτες σε ενήλικους αρουραίους. Παρατηρήθηκε καθυστερημένη σεξουαλική ωρίμανση και μειωμένη δύναμη λαβής. Ωστόσο, η συνάφεια με τον άνθρωπο είναι αβέβαιη, καθώς το λιπιδικό προφίλ (φυσιολογικό) των αρουραίων είναι διαφορετικό από αυτό των ασθενών (HoFH) (βλ. παράγραφο 4.8).

Κατά τη διάρκεια μιας μελέτης καρκινογονικότητας σε ποντικούς, η λομιταπίδη χορηγήθηκε μέσω της τροφής για έως και 104 εβδομάδες σε δόσεις από 0,3 έως 45 mg/kg/ημέρα. Διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στην εμφάνιση ηπατικού αδενώματος και καρκινώματος με δόσεις $\geq 1,5$ mg/kg/ημέρα στα αρσενικά (≥ 2 φορές η ανθρώπινη έκθεση βάσει της AUC με 60 mg την ημέρα) και με δόσεις $\geq 7,5$ mg/kg/ημέρα στα θηλυκά (≥ 9 φορές η ανθρώπινη έκθεση βάσει της AUC με 60 mg). Οι συχνότητες εμφάνισης καρκινώματος του λεπτού εντέρου και/ή συνδυασμένου αδενώματος και καρκινώματος (σπάνιοι όγκοι των ποντικών) αυξήθηκε αισθητά με δόσεις ≥ 15 mg/kg/ημέρα στα αρσενικά (≥ 26 φορές η ανθρώπινη έκθεση με 60 mg βάσει της AUC) και με δόσεις των 15 mg/kg/ημέρα στα θηλυκά (22 φορές η ανθρώπινη έκθεση σε 60 mg βάσει της AUC).

Σε μια μελέτη καρκινογονικότητας σε αρουραίους, η λομιταπίδη χορηγήθηκε από το στόμα για έως και 99 εβδομάδες σε μέγιστες δόσεις των 7,5 mg/kg/ημέρα στα αρσενικά και των 2,0 mg/kg/ημέρα στα θηλυκά. Τόσο στα αρσενικά όσο και στα θηλυκά παρατηρήθηκε εστιακή ηπατική ίνωση, ενώ μόνο στα αρσενικά παρατηρήθηκε κυστική εκφύλιση του ήπατος. Στα αρσενικά που έλαβαν υψηλές δόσεις παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα κυψελοκυτταρικού αδενώματος του παγκρέατος όταν εκτέθηκαν 6 φορές περισσότερο από ό,τι οι άνθρωποι, βάσει της AUC, με δόση 60 mg.

Η λομιταπίδη δεν επέδειξε μεταλλαξιογόνο ή γονιδιατοξική δράση στο πλαίσιο σειράς δοκιμών *in vitro* και *in vivo*.

Η λομιταπίδη δεν επηρέασε την αναπαραγωγική λειτουργία των θηλυκών αρουραίων με δόσεις έως και 1 mg/kg ούτε των αρσενικών αρουραίων με δόσεις έως και 5 mg/kg. Τα επίπεδα συστηματικής έκθεσης στη λομιταπίδη με αυτές τις δόσεις υπολογίστηκαν ότι ήταν 4πλάσια (θηλυκά) και 5πλάσια (αρσενικά) των επιπέδων ανθρώπινης έκθεσης βάσει της AUC με δόση 60 mg.

Σε επίπεδα έκθεσης (AUC) με δόση 60 mg, τα οποία εκτιμάται ότι ήταν διπλάσια της ανθρώπινης έκθεσης, η λομιταπίδη προκάλεσε τερατογένεση στους αρουραίους χωρίς τοξικότητα της μητέρας. Δεν διαπιστώθηκε εμβρυική τοξικότητα σε κουνέλια τα οποία εκτέθηκαν, βάσει της επιφάνειας σώματος, σε δόση τριπλάσια της μέγιστης συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης (MRHD) των 60 mg. Εμβρυοτοξικότητα χωρίς τοξικότητα στη μητέρα παρατηρήθηκε σε κουνέλια τα οποία εκτέθηκαν σε δόση τουλάχιστον 6,5 φορές μεγαλύτερη από την MRHD. Στα κουνάβια, η λομιταπίδη προκάλεσε στη μητέρα τοξικότητα και τερατογένεση όταν χορηγήθηκε σε δόση < 1 φορές της MRHD.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Προξελατινοποιημένο άμυλο (αραβοσίτου)
Νατριούχο γλυκολικό άμυλο (τύπου A)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Μονοϋδρική λακτόζη
Ανυδρο κolloειδές πυρίτιο
Στεατικό μαγνήσιο

Κέλυφος καψακίου

Lojuxta 2 mg σκληρά καψάκια
Ζελατίνη
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)
Μαύρο οξείδιο σιδήρου (E 172)

Lojuxta 5 mg, 10 mg σκληρά καψάκια
Ζελατίνη
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)
Κόκκινο οξείδιο σιδήρου (E 172)

Lojuxta 20 mg σκληρά καψάκια
Ζελατίνη
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

Μελάνη εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας
Μαύρο οξείδιο σιδήρου (E 172)

Προπυλενογλυκόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C.

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με αεροστεγές σφράγισμα από πολυεστέρα/φύλλο αλουμινίου/χαρτόνι και βιδωτό πώμα από πολυπροπυλένιο.

Συσκευασία των 28 καψακίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Ιταλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/851/001– Lojuxta 5 mg σκληρά καψάκια

EU/1/13/851/002 – Lojuxta 10 mg σκληρά καψάκια

EU/1/13/851/003 – Lojuxta 20 mg σκληρά καψάκια

EU/1/13/851/007 – Lojuxta 2 mg σκληρά καψάκια

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 31 Ιουλίου 2013

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Μαΐου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Ιρλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs, για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος, ο ΚΑΚ οφείλει παράσχει εκπαιδευτικό υλικό σε όλους τους γιατρούς που αναμένεται να συνταγογραφήσουν ή να χορηγήσουν τη λομιταπίδη.

Το εκπαιδευτικό υλικό για τους γιατρούς πρέπει να περιλαμβάνει:

- Περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος
- Οδηγίες προς τους συνταγογράφους
- Ενημερωτικά φυλλάδια για τους ασθενείς
- Κάρτες προειδοποίησης ασθενούς

Ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει με την εθνική αρμόδια αρχή κάθε κράτους μέλους σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού και του σχεδίου επικοινωνίας πριν από τη διανομή του υλικού αυτού στα κράτη μέλη.

Οι οδηγίες προς τους συνταγογράφους πρέπει να περιλαμβάνουν τις ακόλουθες βασικές πληροφορίες:

Επιλογή κατάλληλων ασθενών

- Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας με Lojuxta πρέπει να πραγματοποιείται από γιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση λιπιδικών διαταραχών.
- Στο πλαίσιο μη κλινικών δοκιμών διαπιστώθηκε ότι το Lojuxta προκαλεί τερατογένεση και, κατά συνέπεια, πριν από την έναρξη της θεραπείας σε γυναίκες και έφηβες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποκλείεται το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης και να ξεκινά η χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης.

Γαστρεντερικές επιδράσεις

- Πληροφορίες σχετικά με ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως διάρροια, ναυτία, μετεωρισμός, πόνος ή δυσφορία στην κοιλιά, διάταση κοιλιάς, έμετος, δυσπεψία, ερυγή και μειωμένη όρεξη.
- Αντένδειξη της χρήσης σε ασθενείς με γνωστή σοβαρή ή χρόνια νόσο του εντέρου, όπως φλεγμονώδη νόσο του εντέρου ή σύνδρομο εντερικής δυσαπορρόφησης.
- Συμβουλές σχετικά με τη σταδιακή αύξηση της δόσης του Lojuxta ώστε να βελτιωθεί η ανεκτικότητα των ασθενών στο φάρμακο.
- Συμβουλές προς τους ασθενείς σχετικά με:
 - την ανάγκη τήρησης διατροφής χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (οι ασθενείς πρέπει να φροντίζουν ώστε η ενέργεια που λαμβάνουν με τη διατροφή τους από λιπαρά να μην υπερβαίνει το 20% που χρειάζεται ο οργανισμός τους),
 - τη χρονική στιγμή λήψης του φαρμάκου (το Lojuxta πρέπει να λαμβάνεται με άδειο στομάχι, τουλάχιστον 2 ώρες μετά το τελευταίο γεύμα),
 - την ανάγκη λήψης διατροφικών συμπληρωμάτων σε καθημερινή βάση (400 IU βιταμίνης E για ενήλικες και παιδιά ηλικίας 9 ετών και άνω ή 200 IU βιταμίνης E για παιδιά ηλικίας 5 έως 8 ετών, περίπου 200 mg λινολεϊκού οξέος, 110 mg εικοσαπεντανοϊκού οξέος (EPA), 210 mg άλφα-λινολενικού οξέος (ALA) και 80 mg δεκαεξανοϊκού οξέος (DHA) την ημέρα).

Ηπατικά συμβάματα που σχετίζονται με υψηλά επίπεδα αμινοτρανσφερασών και προϊούσα ηπατική νόσο

- Πληροφορίες σχετικά με την αντένδειξη σε ασθενείς που πάσχουν από μέτρια ή σοβαρή προϋπάρχουσα ηπατική βλάβη/νόσο, περιλαμβανομένων ασθενών με εμμένουσες, άγνωστης αιτιολογίας μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας.
 - Πληροφορίες σχετικά με κλινικά ευρήματα (αύξηση των επιπέδων ηπατικών ενζύμων και στεάτωση) σε ασθενείς που έλαβαν Lojuxta κατά τη φάση ανάπτυξης.
 - Σύσταση προσοχής σε περίπτωση χορήγησης του Lojuxta μαζί με άλλα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα και σύσταση για αύξηση της συχνότητας διενέργειας εξετάσεων του ήπατος.
 - Συμβουλές προς τους ασθενείς σχετικά με την ταυτόχρονη κατανάλωση οινοπνεύματος.
 - Συμβουλές σχετικά με την παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας (μέτρηση των ηπατικών ενζύμων και της ολικής χολερυθρίνης) πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Lojuxta και τακτικός έλεγχος για την ανίχνευση στεατοηπατίτιδας και ηπατικής ίνωσης, περιλαμβανομένων συγκεκριμένων λεπτομερειών σχετικά με τις εξετάσεις ελέγχου κατά την έναρξη και σε ετήσια βάση, όπως οι ακόλουθες:
- Ο Για παιδιατρικούς ασθενείς
- Απεικόνιση για περιεκτικότητα σε ηπατικό λίπος μέσω υπερήχων ή απεικόνισης πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR)
 - Μέτρηση των τιμών γάμμα γλουταμυλοτρανσφεράσης και αλβουμίνης ορού για την ανίχνευση πιθανής ηπατικής βλάβης

Ο Για ενήλικες ασθενείς

- Απεικόνιση της ελαστικότητας των ιστών, π.χ. μέσω Fibroscan (ηπατική ελαστογραφία), τεχνολογίας ώθησης της δύναμης ακουστικής ακτινοβολίας (ARFI) ή ελαστογραφίας μαγνητικού συντονισμού.
- Μέτρηση βιοδεικτών και/ή μέθοδοι βαθμολογίας. Στις πληροφορίες αυτές πρέπει να περιλαμβάνεται τουλάχιστον ένας δείκτης από κάθε μία από τις ακόλουθες κατηγορίες:
 - γάμμα γλουταμυλοτρανφεράση, αλβουμίνη ορού (ηπατική βλάβη),
 - C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP), ταχύτητα καθιζήσεως ερυθρών (ESR), θραύσμα CK-18, δοκιμή Nash (φλεγμονή ήπατος),
 - Βαθμολογία ενισχυμένης ηπατικής ίνωσης (ELF), Fibrometer, αναλογία AST/ALT, βαθμολογία Fibrosis-4 (Fib-4), Fibrotest (ηπατική ίνωση).

Χρήση σε γυναίκες και έφηβες σε αναπαραγωγική ηλικία:

- Η πληροφορία ότι στο πλαίσιο μη κλινικών δοκιμών διαπιστώθηκε ότι η λομιταπίδη προκαλεί τερατογένεση και η αντένδειξη της χρήσης της σε γυναίκες και έφηβες που είναι ή ενδέχεται να μείνουν έγκυες. Οι γυναίκες που μένουν έγκυες πρέπει να λαμβάνουν καθοδήγηση και να παραπέμπονται σε ειδικό ιατρό με ειδικευση στην τερατογένεση.
- Πριν από την έναρξη της θεραπείας σε γυναίκες και έφηβες σε αναπαραγωγική ηλικία:
 - πρέπει να αποκλείεται το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης,
 - πρέπει να παρέχονται κατάλληλες συμβουλές σχετικά με αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης και να ξεκινά η εφαρμογή αποτελεσματικής αντισύλληψης.
- Προειδοποίηση σχετικά με πιθανή μείωση της αποτελεσματικότητας των διά του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών λόγω διάρροιας ή εμέτου και σχετικά με την ανάγκη πρόσθετης αντισύλληψης για έως και 7 ημέρες μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων.
- Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνουν άμεσα τον γιατρό τους σε περίπτωση που υποψιάζονται ότι είναι έγκυες.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων

- Πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις με αναστολείς και επαγωγείς του CYP3A4, αντιπηκτικά που περιέχουν κουμαρίνη, στατίνες, υποστρώματα της p-γλυκοπρωτεΐνης, αντισυλληπτικά χορηγούμενα από το στόμα, δεσμευτικούς παράγοντες χολικών οξέων και με τον χυμό γκρέιπφρουτ.
- Σημασία της λήψης συμπληρωμάτων λιπαρών οξέων και λιποδιαλυτών βιταμινών.
- Η συμμόρφωση προς το πρόγραμμα λήψης διατροφικών συμπληρωμάτων πρέπει να ελέγχεται μέσω προγραμματισμένων συναντήσεων ανά τακτά χρονικά διαστήματα κατά τις οποίες πρέπει να επισημαίνεται η σημασία των συμπληρωμάτων αυτών.

Εκπαιδευτικό υλικό για τους ασθενείς

Για την καθοδήγηση των ασθενών μπορεί να χρησιμοποιείται το εκπαιδευτικό υλικό που περιλαμβάνεται στο υλικό για τους συνταγογράφους.

Κατά την έναρξη της θεραπείας με το Lojuxta όλοι οι ασθενείς λαμβάνουν το ενημερωτικό φυλλάδιο καθώς και την κάρτα προειδοποίησης ασθενούς.

Οι ασθενείς ενημερώνονται ότι πρέπει να έχουν μαζί τους την κάρτα ασθενούς, την οποία πρέπει να επιδεικνύουν σε όλους τους γιατρούς που τους παρακολουθούν.

Ενημερωτικό φυλλάδιο για τους ασθενείς

Το ενημερωτικό φυλλάδιο για τους ασθενείς περιλαμβάνει τα εξής βασικά στοιχεία:

- Τη σύσταση να αποφεύγεται η λήψη του Lojuxta εάν ο ασθενής πάσχει από ηπατικά προβλήματα ή εάν τα αποτελέσματα των εξετάσεων ήπατος δεν είναι φυσιολογικά για λόγους που δεν είναι γνωστοί.
- Την πληροφορία ότι η λομιταπίδη μπορεί να προκαλέσει ηπατικά προβλήματα.
- Την ανάγκη να ενημερώσουν οι ασθενείς τον γιατρό τους σχετικά με το εάν έχουν αντιμετωπίσει ηπατικά προβλήματα στο παρελθόν.

- Την ανάγκη να ενημερώσουν οι ασθενείς τον γιατρό τους σχετικά με όλα τα άλλα φάρμακα που λαμβάνουν, διότι σε περίπτωση ταυτόχρονης λήψης άλλων φαρμάκων τα οποία προκαλούν ηπατικά προβλήματα πρέπει να λαμβάνονται ειδικά μέτρα.
- Συμπτώματα ηπατικής νόσου για τα οποία ο ασθενής πρέπει να ζητά τη γνώμη γιατρού.
- Επεξήγηση των εξετάσεων που απαιτούνται (απεικονιστικός έλεγχος και εξετάσεις αίματος) για τον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας και επισήμανση της σημασίας που έχει η τακτική διενέργειά τους.
- Την πληροφορία ότι στο πλαίσιο μη κλινικών δοκιμών διαπιστώθηκε ότι η λομιταπίδη προκαλεί τερατογένεση και ότι δεν πρέπει να λαμβάνεται από έγκυες γυναίκες ούτε από ασθενείς που προσπαθούν να συλλάβουν.
- Τη σύσταση προς τις γυναίκες και έφηβες σε αναπαραγωγική ηλικία αφενός να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης και, αφετέρου, να ενημερώνουν άμεσα τον γιατρό τους εάν υποψιάζονται ότι είναι έγκυες.
- Την προειδοποίηση ότι το Lojuxta μπορεί να προκαλέσει διάρροια και έμετο και, σε αυτήν την περίπτωση, τη σύσταση προς τις ασθενείς που λαμβάνουν αντισύλληψη από το στόμα να χρησιμοποιούν πρόσθετα μέτρα αντισύλληψης για 7 ημέρες μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων.
- Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις με αναστολείς και επαγωγείς του CYP3A4, αντιπηκτικά που περιέχουν κουμαρίνη, στατίνες, υποστρώματα της p-γλυκοπρωτεΐνης, διά του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά και δεσμευτικούς παράγοντες χολικών οξέων.
- Την ανάγκη αποφυγής της κατανάλωσης οινοπνεύματος.
- Την ανάγκη αποφυγής της κατανάλωσης χυμού γκρέιπφρουτ.
- Τη σημασία λήψης συμπληρωμάτων λιπαρών οξέων και λιποδιαλυτών βιταμινών (βιταμίνη E).
- Πληροφορίες σχετικά με τη σημασία διατροφής με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (η ενέργεια που λαμβάνεται με τη διατροφή από λιπαρά δεν πρέπει να υπερβαίνει το 20%).
- Πληροφορίες σχετικά με τη λήψη του Lojuxta με νερό πριν από την κατάκλιση, τουλάχιστον 2 ώρες μετά το βραδινό γεύμα και με άδειο στομάχι.

Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς

Σκοπός της κάρτας προειδοποίησης ασθενούς είναι να ενημερώνει τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας σχετικά με δυνητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων πριν από την περαιτέρω συνταγογράφηση του φαρμακευτικού προϊόντος. Συνιστάται στους ασθενείς να έχουν αυτήν την κάρτα μαζί τους και να την επιδεικνύουν στους γιατρούς που τους παρακολουθούν.

Στην κάρτα αυτή θα παρέχονται πληροφορίες σχετικά με αλληλεπιδράσεις με:

- αναστολείς του CYP 3A4
- επαγωγείς του CYP 3A4
- αντιπηκτικά που περιέχουν κουμαρίνη
- στατίνες
- υποστρώματα p-γλυκοπρωτεΐνης
- διά του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά που περιέχουν οιστρογόνα

• Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): προκειμένου να αξιολογηθεί η επίδραση της θεραπείας με λομιταπίδη σε μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάματα (MACE), ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα πρέπει να διεξάγει και να υποβάλλει τα αποτελέσματα μιας παρατηρητικής, πολυκεντρικής, μακροπρόθεσμης, ανοιχτής, αναδρομικής και προοπτικής μελέτης σε ασθενείς της ΕΕ με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία.	30 Ιουνίου 2027

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια έγκριση υπό εξαιρετικές περιστάσεις και σύμφωνα με το άρθρο 14 (8) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να διασφαλιστεί η επαρκής παρακολούθηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του Lojuxta στη θεραπεία ασθενών με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH), ο ΚΑΚ θα παρέχει ετήσιες επικαιροποιήσεις για κάθε νέα πληροφορία σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Lojuxta.	Μια ετήσια έκθεση θα υποβάλλεται κάθε χρόνο, ταυτόχρονα με την υποβολή των Εκθέσεων Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΧΑΡΤΟΝΕΝΙΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΦΙΑΛΗ (2 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lojuxta 2 mg σκληρά καψάκια
Lojuxta 5 mg σκληρά καψάκια
Lojuxta 10 mg σκληρά καψάκια
Lojuxta 20 mg σκληρά καψάκια
λομιταπίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μεσυλική λομιταπίδη ισοδύναμη με 2 mg λομιταπίδης.
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μεσυλική λομιταπίδη ισοδύναμη με 5 mg λομιταπίδης.
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μεσυλική λομιταπίδη ισοδύναμη με 10 mg λομιταπίδης.
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μεσυλική λομιταπίδη ισοδύναμη με 20 mg λομιταπίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρά καψάκια
28 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C.
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/851/001
EU/1/13/851/002
EU/1/13/851/003
EU/1/13/851/007

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

lojuxta 2 mg
lojuxta 5 mg
lojuxta 10 mg
lojuxta 20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Lojuxta 2 mg σκληρά καψάκια
Lojuxta 5 mg σκληρά καψάκια
Lojuxta 10 mg σκληρά καψάκια
Lojuxta 20 mg σκληρά καψάκια
λομιταπίδη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Lojuxta και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lojuxta
3. Πώς να πάρετε το Lojuxta
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Lojuxta
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Lojuxta και ποια είναι η χρήση του

Το Lojuxta περιέχει τη δραστική ουσία λομιταπίδη. Η λομιταπίδη είναι «τροποποιητικός παράγοντας των λιπιδίων», ο οποίος δρα αναστέλλοντας τη δράση της «μικροσωματικής πρωτεΐνης μεταφοράς τριγλυκεριδίων». Η πρωτεΐνη αυτή βρίσκεται στα κύτταρα του ήπατος και του εντέρου, όπου συμμετέχει στη σύνθεση λιπιδίων υπό μορφή μεγαλύτερων σωματιδίων τα οποία στη συνέχεια ελευθερώνονται στην αιματική ροή. Αναστέλλοντας τη δράση αυτής της πρωτεΐνης, το φάρμακο μειώνει τα επίπεδα λιπιδίων και χοληστερόλης στο αίμα.

Το Lojuxta χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενήλικων και παιδιών ηλικίας 5 έως 17 ετών που έχουν πολύ υψηλά επίπεδα χοληστερόλης λόγω μιας κληρονομικής πάθησης που ονομάζεται ομόζυγη οικογενής υπερχοληστρολαιμία (HoFH). Οι απόγονοι κληρονομούν συνήθως αυτήν την πάθηση από τους γονείς τους, οι οποίοι με τη σειρά τους την κληρονόμησαν από τους δικούς τους γονείς. Οι ασθενείς έχουν πολύ υψηλά επίπεδα «κακής» χοληστερόλης από πολύ μικρή ηλικία. Η «κακή» χοληστερόλη μπορεί να προκαλέσει καρδιακή προσβολή, εγκεφαλικό επεισόδιο ή άλλα συμβάντα σε νεαρή ηλικία. Το Lojuxta χορηγείται σε συνδυασμό με διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης.

Το Lojuxta μπορεί να μειώσει στο αίμα τα επίπεδα:

- της χοληστερόλης λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (LDL) («κακή» χοληστερόλη)
- της ολικής χοληστερόλης
- της απολιποπρωτεΐνης B, η οποία είναι μια πρωτεΐνη που μεταφέρει την «κακή χοληστερόλη» στο αίμα
- των τριγλυκεριδίων (λιπίδια που κυκλοφορούν στο αίμα)

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lojuxta

Μην πάρετε το Lojuxta

- σε περίπτωση αλλεργίας στη λομιταπιδή ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά των καψακίων του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν αντιμετωπίζετε ηπατικά προβλήματα ή τα αποτελέσματά σας στις εξετάσεις ήπατος δεν είναι φυσιολογικά για άγνωστο λόγο
- εάν αντιμετωπίζετε εντερικά προβλήματα ή τα έντερά σας δεν μπορούν να απορροφήσουν τα θρεπτικά συστατικά των τροφών
- εάν λαμβάνετε περισσότερα από 40 mg σιμβαστατίνης την ημέρα (άλλο φάρμακο για τη μείωση της χοληστερόλης, βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και Lojuxta»)
- εάν λαμβάνετε κάποιο φάρμακο που επηρεάζει τη διάσπαση της λομιταπιδής στον οργανισμό, όπως τα ακόλουθα:
 - ο ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, φλουκοναζόλη, βορικοναζόλη, ποζακοναζόλη (για μυκητιασικές λοιμώξεις)
 - ο τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη (για να βακτηριακές λοιμώξεις)
 - ο ινδιναβίρη, νελφίναβιρη, σακουιναβίρη, ριτοναβίρη (για τη λοίμωξη από τον ιό HIV)
 - ο διλτιαζέμη, βεραπαμίλη (για την υψηλή αρτηριακή πίεση ή τη στηθάγχη) και δροναδρόνη (για τη ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού)
- εάν είστε έγκυος, προσπαθείτε να μείνετε έγκυος ή πιστεύετε ότι είστε έγκυος (βλ. παράγραφο 2 «Κύηση και θηλασμός»).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Lojuxta, εάν:

- έχετε ιστορικό ηπατικών προβλημάτων, περιλαμβανομένων ηπατικών προβλημάτων κατά τη λήψη άλλων φαρμάκων.
Τα καψάκια αυτά μπορούν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες συμπίπτουν ενίοτε με τα συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες απαριθμούνται στην παράγραφο 4. Σε περίπτωση που εμφανίσετε κάποια από αυτές **ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας**, διότι μπορεί να οφείλονται σε ηπατική βλάβη. Σε περίπτωση αύξησης της δόσης σας και ανά τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο γιατρός θα σας συστήσει την πραγματοποίηση εξέτασης αίματος για τον έλεγχο του ήπατός σας προτού ξεκινήσετε τη λήψη των καψακίων. Οι εξετάσεις αίματος βοηθούν τον γιατρό σας να προσαρμόσει τη δόση σας. Εάν από τις εξετάσεις σας προκύψει ότι αντιμετωπίζετε ηπατικά προβλήματα, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση σας ή να διακόψει τη θεραπεία.

Σε μερικές περιπτώσεις ενδέχεται να αντιμετωπίσετε απώλεια υγρών/αφυδάτωση, π.χ. σε περίπτωση εμέτου, ναυτίας ή διάρροιας. Είναι σημαντικό να αποφεύγετε την αφυδάτωση πίνοντας αρκετά υγρά (βλ. παράγραφο 4).

Παιδιά

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών. Κατά συνέπεια, δεν συνιστάται η χρήση αυτού του φαρμάκου σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών.

Άλλα φάρμακα και Lojuxta

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Τα άλλα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Lojuxta. Μην πάρετε κανένα από τα ακόλουθα φάρμακα ταυτόχρονα με το Lojuxta:

- ορισμένα φάρμακα για βακτηριακές, μυκητιασικές λοιμώξεις ή τη λοίμωξη από τον ιό HIV (βλ. παράγραφο 2 «Μην πάρετε το Lojuxta»)
- ορισμένα αντιυπερτασικά φάρμακα, φάρμακα για τη στηθάγχη ή για τη ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού (βλ. παράγραφο 2 «Μην πάρετε το Lojuxta»)

Επιπλέον, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα, διότι ενδέχεται να απαιτείται αλλαγή της δόσης του Lojuxta:

- φάρμακα για τη μείωση της χοληστερόλης (π.χ. ατορβαστατίνη)
- συνδυασμένα αντισυλληπτικά που χορηγούνται από το στόμα (π.χ. αιθινυλοιστραδιόλη, νοργεστιμάτη)
- γλυκοκορτικοστεροειδή (π.χ. βεκλομεθαζόνη, πρεδνιζολόνη) για την αντιμετώπιση της φλεγμονής σε σοβαρές παθήσεις όπως το άσθμα και η αρθρίτιδα
- αντικαρκινικά φάρμακα (π.χ. βικαλουταμίδη, λαπατινίμπη, μεθοτρεξάτη, νιλοτινίμπη, παζοπανίμπη, ταμοξιφένη) ή φάρμακα κατά της ναυτίας/του εμέτου που προκαλείται από την αντικαρκινική θεραπεία (π.χ. φουμαρική, φουμαρική)
- φάρμακα για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος (π.χ. κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους)
- φάρμακα για τη θεραπεία βακτηριακών ή μυκητιασικών λοιμώξεων (π.χ. ναφκιλλίνη, αζιθρομυκίνη, ροξιθρομυκίνη, κλοτριμαζόλη)
- φάρμακα για τη θεραπεία και την πρόληψη θρομβώσεων (π.χ. σιλοσταζόλη, τικαγρελόρη)
- φάρμακα για την αντιμετώπιση της στηθάγχης – πόνος στον θώρακα που προκαλείται από την καρδιά (π.χ. ρανολαζίνη)
- αντιυπερτασικά φάρμακα (π.χ. αμλοδιπίνη, λασιδιπίνη)
- φάρμακα για τη ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού (π.χ. αμιοδαρόνη)
- αντιεπιληπτικά φάρμακα (π.χ. φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη)
- αντιδιαβητικά φάρμακα (π.χ. πιογλιταζόνη, λιναγλιπτίνη)
- φάρμακα κατά της φυματίωσης (π.χ. ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη)
- αντιβιοτικά της ομάδας των τετρακυκλινών για τη θεραπεία λοιμώξεων όπως οι λοιμώξεις του ουροποιητικού
- φάρμακα για τη θεραπεία της κατάθλιψης και αγχωδών διαταραχών (π.χ. αλπραζολάμη, φλουοξετίνη, φλουβοξαμίνη)
- αντιόξινα (π.χ. ρανιτιδίνη, σιμετιδίνη)
- αμινογλουτεθυμίδη – φάρμακο για τη θεραπεία του συνδρόμου Cushing
- φάρμακα για τη θεραπεία σοβαρών μορφών ακμής (π.χ. ισοτρετινοΐνη)
- το παυσίπονο παρακεταμόλη
- φάρμακα για τη θεραπεία της κυστικής ίνωσης (π.χ. ιβακαφτόρη)
- φάρμακα για την αντιμετώπιση της ακράτειας ούρων (π.χ. προπιβερίνη)
- φάρμακα για τη θεραπεία της υπονατρίαμίας (π.χ. τολβαπτάνη)
- φάρμακα για την αντιμετώπιση της υπερβολικής υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας (π.χ. μοδαφινίλη)
- ορισμένα φάρμακα φυτικής προέλευσης:
 - λειχηνόχορτο (St. John's Wort) (για την κατάθλιψη)
 - σαλιβουρία (Ginkgo) για τη βελτίωση της μνήμης
 - υδραστίδα (Goldenseal) (για φλεγμονές και λοιμώξεις)

Το Lojuxta μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης άλλων φαρμάκων. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- αντισυλληπτικά που χορηγούνται από το στόμα (βλ. παράγραφο 2 «Κύηση και θηλασμός»)
- άλλα φάρμακα για τη μείωση της χοληστερόλης, όπως:
 - στατίνες, όπως σιμβαστατίνη. Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση του Lojuxta με στατίνες αυξάνεται ο κίνδυνος ηπατικής βλάβης. Μυϊκοί πόνοι (μυαλγία) και μυϊκή αδυναμία (μυοπάθεια) μπορεί να εμφανιστούν. **Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν νιώσετε πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία άγνωστης αιτιολογίας στους μυς.** Δεν πρέπει να παίρνετε περισσότερα από 40 mg σιμβαστατίνης μαζί με το Lojuxta (βλ. παράγραφο 2 «Μην πάρετε το Lojuxta»)
- αντιπηκτικά που περιέχουν κουμαρίνη για την αραίωση του αίματος (π.χ. βαρφαρίνη)
- αντικαρκινικά φάρμακα (π.χ. εβερόλιμους, ιματινίμπη, λαπατινίμπη, νιλοτινίμπη, τοποτεκάνη)
- φάρμακα για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος (π.χ. σιρόλιμους)
- φάρμακα για τη θεραπεία του ιού HIV (π.χ. μαραβιρόκη)
- φάρμακα για τη θεραπεία και την πρόληψη θρομβώσεων (π.χ. ετεξιλική δαβιγατράνη)
- φάρμακα για την αντιμετώπιση της στηθάγχης – πόνος στον θώρακα που προκαλείται από την καρδιά (π.χ. ρανολαζίνη)
- αντιυπερτασικά φάρμακα (π.χ. ταλινόλη, αλισκιρένη, αμπρισεντάνη)
- φάρμακα για τη ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού (π.χ. διγοξίνη)
- αντιδιαβητικά φάρμακα (π.χ. σαξαγλιπτίνη, σιταγλιπτίνη)
- φάρμακα για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας (κολχικίνη)
- φάρμακα για την αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας (π.χ. τολβαπτάνη)
- αντισταμινικά φάρμακα για την αντιμετώπιση της αλλεργικής ρινίτιδας (π.χ. φεξοφεναδίνη)

Το Lojuxta με τροφή, ποτό και οινόπνευματώδη

- Μην καταναλώνετε κανένα είδος χυμού γκρέιπφρουτ.
- Η κατανάλωση οινόπνευματος κατά τη διάρκεια θεραπείας με Lojuxta πρέπει να αποφεύγεται.
- Σε περίπτωση που καταναλώσετε αιθέριο έλαιο μέντας ή πορτοκάλια Σεβίλλης, η δόση του Lojuxta πρέπει να προσαρμόζεται.
- Για να αποφευχθεί το ενδεχόμενο στομαχικών προβλημάτων, για όσο διάστημα λαμβάνετε το φάρμακο πρέπει να ακολουθείτε διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Για να ενημερωθείτε σχετικά με το τι μπορείτε να τρώτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Lojuxta, ζητήστε τη γνώμη διαιτολόγου.

Κύηση και θηλασμός

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος ή προσπαθείτε να μείνετε έγκυος ή πιστεύετε ότι είστε έγκυος, διότι υπάρχει πιθανότητα να προκληθεί βλάβη στο έμβρυο. Εάν μείνετε έγκυος κατά τη θεραπεία με το παρόν φάρμακο, επικοινωνήστε άμεσα με τον γιατρό σας και διακόψτε τη λήψη των καψακίων.

Κύηση

- Προτού ξεκινήσετε τη θεραπεία πρέπει να αποκλείετε το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης και να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη, σύμφωνα με τις συστάσεις του γιατρού σας. Σε περίπτωση διάρροιας ή εμέτου που διαρκεί για περισσότερες από 2 ημέρες, οι γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά δισκία πρέπει να χρησιμοποιούν εναλλακτική μέθοδο αντισύλληψης (π.χ. προφυλακτικό, διάφραγμα) για 7 ημέρες κατόπιν της υποχώρησης των συμπτωμάτων.
- Εάν μετά την έναρξη της θεραπείας με Lojuxta αποφασίσετε ότι επιθυμείτε να μείνετε έγκυος, ενημερώστε τον γιατρό σας, διότι η θεραπεία σας θα πρέπει να τροποποιηθεί.

Θηλασμός

- Δεν είναι γνωστό εάν το Lojuxta απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε. Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας συστήσει τη διακοπή της χορήγησης του Lojuxta ή τη διακοπή του θηλασμού.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η θεραπεία σας μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα. Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας νιώσετε ζάλη, αποφύγετε την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων μέχρι να αισθανθείτε καλύτερα.

Το Lojuxta περιέχει λακτόζη και νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λακτόζη. Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Lojuxta

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Τα καψάκια αυτά πρέπει να χορηγούνται μόνο από γιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση λιπιδικών διαταραχών, ο οποίος θα σας παρακολουθεί τακτικά.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης εξαρτάται από την ηλικία σας:

- Για ενήλικες και παιδιά ηλικίας 16 έως 17 ετών, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι ένα καψάκιο των 5 mg την ημέρα.
- Για παιδιά ηλικίας 5 έως 15 ετών, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι ένα καψάκιο των 2 mg την ημέρα.

Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση σας σταδιακά.

Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση εξαρτάται από την ηλικία σας:

- Για τους ενήλικες, η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 60 mg την ημέρα.
- Για παιδιά ηλικίας 11 έως 17 ετών, η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 40 mg την ημέρα.
- Για παιδιά ηλικίας 5 έως 10 ετών, η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 20 mg την ημέρα, ωστόσο ο γιατρός μπορεί να την αυξήσει στα 30 mg την ημέρα μετά από 6 μήνες θεραπείας.

Ο γιατρός σας θα σας πει:

- τι δόση να πάρετε και για πόσο διάστημα.
- πότε να αυξήσετε ή να μειώσετε τη δόση σας.

Μην τροποποιείτε τη δόση με δική σας πρωτοβουλία.

- Πάρτε το φάρμακο αυτό μία φορά την ημέρα κατά την κατάκλιση μαζί με ένα ποτήρι νερό, τουλάχιστον 2 ώρες μετά το βραδινό σας γεύμα (βλ. παράγραφο 2 «Το Lojuxta με τροφή, ποτό και οίνοπνευματώδη»).
- Μην παίρνετε αυτό το φάρμακο μαζί με τροφή διότι ο συνδυασμός καψακίων και τροφής μπορεί να προκαλέσει στομαχικά προβλήματα (βλ. παράγραφο 2 «Το Lojuxta με τροφή, ποτό και οίνοπνευματώδη»).
- Εάν λαμβάνετε κάποιο άλλο φάρμακο το οποίο μειώνει τα επίπεδα χοληστερόλης δεσμεύοντας τα χολικά οξέα, όπως η κολεσεβελάμη ή η χολεστυραμίνη, φροντίστε να το παίρνετε τουλάχιστον **4 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά** το Lojuxta.
- Εάν δεν μπορείτε να καταπιείτε το καψάκιο, αυτό μπορεί να ανοιχτεί και το περιεχόμενό του να αναμιχθεί σε μια μικρή ποσότητα (1 κουταλιά της σούπας) πουρέ μήλου ή πουρέ μπανάνας.

Επειδή υπάρχει πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα, ο γιατρός σας ενδέχεται να αλλάξει την ώρα της ημέρας που παίρνετε τα φάρμακά σας. Εναλλακτικά, ο γιατρός σας ενδέχεται να μειώσει τη δόση του Lojuxta. Ενημερώστε τον γιατρό σας για οποιαδήποτε αλλαγή στα φάρμακα που παίρνετε.

Ταυτόχρονα με αυτό το φάρμακο πρέπει να παίρνετε καθημερινά συμπληρώματα βιταμίνης Ε και βασικών λιπαρών οξέων (ωμέγα-3 και ωμέγα-6). Οι συνήθειες δόσεις που πρέπει να πάρετε υποδεικνύονται στη συνέχεια. Ρωτήστε τον γιατρό ή τον διαιτολόγο σας σχετικά με το πώς μπορείτε να προμηθευτείτε αυτά τα συμπληρώματα. Βλ. παράγραφο 2 «Το Lojuxta με τροφή, ποτό και οινοπνευματώδη».

Ημερήσια ποσότητα	
Βιταμίνη Ε	400 IU* (ενήλικες και παιδιά ηλικίας 9 ετών και άνω) 200 IU* (παιδιά ηλικίας 5 έως 8 ετών)
Ωμέγα-3	Περίπου
EPA	110 mg*
DHA	80 mg
ALA	210 mg
Ωμέγα-6	
Λινολεϊκό οξύ	200 mg

* IU – Διεθνείς Μονάδες, mg -χιλιοστόγραμμα

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Lojuxta από την κανονική
Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Lojuxta

Πάρτε την κανονική δόση την επόμενη ημέρα κατά τη συνήθη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Lojuxta

Εάν σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, η χοληστερόλη σας μπορεί να αυξηθεί ξανά. Προτού σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

- Έχουν συχνά αναφερθεί μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις αιματολογικές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως και 1 στα 10 άτομα). Στα σημεία και συμπτώματα των ηπατικών προβλημάτων περιλαμβάνονται:
 - ο ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας)
 - ο έμετος
 - ο πόνος στο στομάχι
 - ο μυϊκοί πόνοι
 - ο πυρετός
 - ο κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των οφθαλμών
 - ο μεγαλύτερη κόπωση από τη συνηθισμένη
 - ο αίσθημα γρίπης

Εάν παρατηρήσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα **ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας**, διότι μπορεί να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία σας.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- διάρροια
- ναυτία και έμετος (αίσθημα αδιαθεσίας και αδιαθεσία)
- πόνος, δυσφορία ή τυμπανισμός στο στομάχι
- μείωση της όρεξης
- δυσπεψία
- μετεωρισμός (αέρια)
- δυσκοιλιότητα
- απώλεια βάρους

Συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως και 1 στα 10 άτομα)

- φλεγμονή του στομάχου και του εντέρου η οποία προκαλεί διάρροια και έμετο
- αναγωγή τροφής
- ρέψιμο
- αίσθημα ατελούς αφόδευσης (κινητικότητα του εντέρου), επείγουσα ανάγκη αφόδευσης
- αιμορραγία από το ορθό (πρωκτό) ή αίμα στα κόπρανα
- ζάλη, πονοκέφαλος, ημικρανία
- κόπωση, έλλειψη ενέργειας ή γενική αδυναμία
- διόγκωση, βλάβη ή λίπος στο ήπαρ
- πορφυρός αποχρωματισμός του δέρματος, συμπαγή εξογκώματα στο δέρμα, εξάνθημα, κίτρινα εξογκώματα στο δέρμα
- αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων πήξης του αίματος
- αλλαγές στα επίπεδα ερυθροκυττάρων
- μείωση στα επίπεδα καλίου, καροτενίου, βιταμίνης E και βιταμίνης K στο αίμα
- μυϊκοί σπασμοί

Όχι συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως και 1 στα 100 άτομα)

- γρίπη ή κρυολόγημα, πυρετός, φλεγμονή των παραρρινίων κόλπων, βήχας
- χαμηλά επίπεδα ερυθροκυττάρων (αναιμία)
- αφυδάτωση, ξηροστομία
- αύξηση της όρεξης
- αίσθημα καύσου ή τσιμπήματος στο δέρμα
- οίδημα στους οφθαλμούς
- άφθες ή ερεθισμός του φάρυγγα
- αιματέμεση
- ξηροδερμία
- φουσκάλες
- υπερβολική εφίδρωση
- πόνος ή οίδημα στις αρθρώσεις, πόνος στα χέρια ή στα πόδια
- μυϊκός πόνος
- αίμα ή πρωτεΐνες στα ούρα
- πόνος στον θώρακα
- αλλαγές στη βιάδση
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις πνευμονικής λειτουργίας

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- τριχόπτωση (αλωπεκία)
- μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- απώλεια υγρών που ενδέχεται να προκαλέσει πονοκέφαλο, ξηροστομία, ζάλη, κόπωση ή απώλεια των αισθήσεων (αφυδάτωση)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Lojuxta

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση ή στο κουτί μετά την ένδειξη EXP/ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C.

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Lojuxta

- Η δραστική ουσία είναι η λομιταπίδη.
Lojuxta 2 mg: κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μεσυλική λομιταπίδη ισοδύναμη με 2 mg λομιταπίδης.
Lojuxta 5 mg: κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μεσυλική λομιταπίδη ισοδύναμη με 5 mg λομιταπίδης.
Lojuxta 10 mg: Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μεσυλική λομιταπίδη ισοδύναμη με 10 mg λομιταπίδης.
Lojuxta 20 mg: κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μεσυλική λομιταπίδη ισοδύναμη με 20 mg λομιταπίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: προζελατινοποιημένο άμυλο, νατριούχο γλυκολικό άμυλο (τύπος Α), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, μονοένυδρη λακτόζη, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο και στεατικό μαγνήσιο (βλ. παράγραφο 2 «Το Lojuxta περιέχει λακτόζη και νάτριο»).

Κέλυφος καψακίου:

- Το κέλυφος του καψακίου για το καψάκιο των 2 mg περιέχει ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E 171) και μαύρο οξείδιο σιδήρου (E 172)
- Το κέλυφος του καψακίου των 5 mg και των 10 mg περιέχει ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E 171) και κόκκινο οξείδιο σιδήρου (E 172).
- Το κέλυφος του καψακίου των 20 mg περιέχει ζελατίνη και διοξείδιο του τιτανίου (E 171).
- Για το τύπωμα σε όλα τα καψάκια χρησιμοποιείται βρώσιμο μαύρο μελάνι.

Εμφάνιση του Lojuxta και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Το Lojuxta 2 mg είναι σκληρό καψάκιο με γκρι καπάκι, το οποίο φέρει τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη «A733», και με γκρι σώμα το οποίο φέρει τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη «2 mg».
- Το Lojuxta 5 mg είναι σκληρό καψάκιο με πορτοκαλί καπάκι, το οποίο φέρει τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη «A733», και με πορτοκαλί σώμα το οποίο φέρει τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη «5 mg».
- Το Lojuxta 10 mg είναι σκληρό καψάκιο με πορτοκαλί καπάκι, το οποίο φέρει τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη «A733», και με λευκό σώμα το οποίο φέρει τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη «10 mg».
- Το Lojuxta 20 mg είναι σκληρό καψάκιο με λευκό καπάκι, το οποίο φέρει τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη «A733», και με λευκό σώμα το οποίο φέρει τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη «20 mg».

Συσκευασίες των 28 καψακίων.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Malta

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

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

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

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

Italia

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

Κύπρος

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

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

Suomi/Finland

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων».

Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη για το φάρμακο αυτό και το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης θα επικαιροποιείται αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/>.