

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lojuxta, kapsler, hårde, 5 mg
Lojuxta, kapsler, hårde, 10 mg
Lojuxta, kapsler, hårde, 20 mg
Lojuxta, kapsler, hårde, 30 mg
Lojuxta, kapsler, hårde, 40 mg
Lojuxta, kapsler, hårde, 60 mg

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Lojuxta, kapsler, hårde, 5 mg

Hver hård kapsel indeholder lomitapidmesylat svarende til 5 mg lomitapid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder 70,12 mg lactose (som monohydrat) (se pkt. 4.4).

Lojuxta, kapsler, hårde, 10 mg

Hver hård kapsel indeholder lomitapidmesylat svarende til 10 mg lomitapid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder 140,23 mg lactose (som monohydrat) (se pkt. 4.4).

Lojuxta, kapsler, hårde, 20 mg

Hver hård kapsel indeholder lomitapidmesylat svarende til 20 mg lomitapid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder 129,89 mg lactose (som monohydrat) (se pkt. 4.4).

Lojuxta, kapsler, hårde, 30 mg

Hver hård kapsel indeholder lomitapidmesylat svarende til 30 mg lomitapid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder 194,84 mg lactose (som monohydrat) (se pkt. 4.4).

Lojuxta, kapsler, hårde, 40 mg

Hver hård kapsel indeholder lomitapidmesylat svarende til 40 mg lomitapid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder 259,79 mg lactose (som monohydrat) (se pkt. 4.4).

Lojuxta, kapsler, hårde, 60 mg

Hver hård kapsel indeholder lomitapidmesylat svarende til 60 mg lomitapid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder 389,68 mg lactose (som monohydrat) (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsler, hårde.

Lojuxta, kapsler, hårde, 5 mg

Kapslen er en hård kapsel med orange overdel og orange underdel og måler 19,4 mm. Den er mærket "5 mg" med sort blæk på underdelen og "A733" på overdelen.

Lojuxta, kapsler, hårde, 10 mg

Kapslen er en hård kapsel med orange overdel og hvid underdel og måler 19,4 mm. Den er mærket "10 mg" med sort blæk på underdelen og "A733" på overdelen.

Lojuxta, kapsler, hårde, 20 mg

Kapslen er en hård kapsel med hvid overdel og hvid underdel og måler 19,4 mm. Den er mærket "20 mg" med sort blæk på underdelen og "A733" på overdelen.

Lojuxta, kapsler, hårde, 30 mg

Kapslen er en hård kapsel med orange overdel og gul underdel og måler 21,6 mm. Den er mærket "30 mg" med sort blæk på underdelen og "A733" på overdelen.

Lojuxta, kapsler, hårde, 40 mg

Kapslen er en hård kapsel med gul overdel og hvid underdel og måler 23,4 mm. Den er mærket "40 mg" med sort blæk på underdelen og "A733" på overdelen.

Lojuxta, kapsler, hårde, 60 mg

Kapslen er en hård kapsel med gul overdel og gul underdel og måler 23,4 mm. Den er mærket "60 mg" med sort blæk på underdelen og "A733" på overdelen.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Lojuxta er indiceret som tillægsbehandling til fedtfattig diæt og andre lipidsænkende lægemidler, med eller uden aferese af lav-densitetslipoprotein (LDL), hos voksne patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi (HoFH).

Diagnosen HoFH bør om muligt altid verificeres genetisk. Andre former for primær hyperlipoproteinæmi og sekundære årsager til hyperkolesterolæmi (f.eks. nefrotisk syndrom, hypothyroidisme) skal være udelukket.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med Lojuxta bør indledes og overvåges af en læge med erfaring i behandling af forstyrrelser i blodlipiderne.

Dosering

Den anbefalede startdosis er 5 mg én gang dagligt. Under forudsætning af acceptabel sikkerhed og tolerabilitet kan dosis efter 2 uger sættes op til 10 mg og efter et interval på mindst fire uger til 20 mg, 40 mg og den anbefalede maksimale dosis på 60 mg (se pkt. 4.8).

Dosis bør øges gradvist for at minimere forekomsten og sværhedsgraden af gastrointestinale bivirkninger og forhøjede aminotransferaseværdier.

Administration sammen med et måltid kan øge eksponeringen for lomitapid. Det bør tages på tom mave mindst 2 timer efter aftensmåltidet, da fedtindholdet i et nyligt måltid kan have negativ indvirkning på den gastrointestinale tolerabilitet.

Fedtfattig diæt mindsker hyppigheden og sværhedsgraden af gastrointestinale bivirkninger under anvendelse af Lojuxta. Før initiering af behandlingen bør patienterne følge en diæt med et kalorieindhold fra fedtstoffer på mindre end 20 % og fortsætte på denne diæt under behandlingen. Patienterne bør have rådgivning om diæt.

Patienterne bør undgå grapefrugtjuice (se pkt. 4.4 og 4.5).

Til patienter, der får en stabil vedligeholdelsesdosis af Lojuxta, og som er i behandling med atorvastatin, bør:

- Lægemidlerne enten administreres med 12 timers mellemrum
- ELLER
- Dosis af Lojuxta halveres.

Patienter på 5 mg skal fastholdes på 5 mg.

Derefter kan forsigtig titrering overvejes, afhængigt af LDL-C-respons og sikkerhed/tolerabilitet. Ved seponering af atorvastatin bør dosis af Lojuxta optitreres i henhold til LDL-C-respons og sikkerhed/tolerabilitet.

Til patienter, der får en stabil vedligeholdelsesdosis af Lojuxta, og som er i behandling med en hvilken som helst anden svag CYP3A4-hæmmer, bør lægemidlerne (Lojuxta og den svage CYP3A4-hæmmer) administreres med 12 timers mellemrum.

Det bør overvejes at begrænse den maksimale dosis af Lojuxta i henhold til den tilsigtede LDL-C-respons. Ekstra forsigtighed bør udvises ved administration af mere end én svag CYP3A4-hæmmer sammen med Lojuxta.

På grundlag af de iagttagne fald i niveauet af essentielle fedtsyrer og vitamin E i de kliniske studier bør patienterne dagligt have kosttilskud af 400 IE vitamin E og cirka 200 mg linolsyre, 110 mg icosapentaensyre, 210 mg alfalinolensyre (ALA) og 80 mg docosahexaensyre (DHA), så længe de er i behandling med Lojuxta.

Særlige populationer

Ældre

Der er begrænset erfaring med anvendelse af lomitapid hos patienter over 65 år. Der bør derfor udvises særlig forsigtighed hos disse patienter.

I det anbefalede dosisregime begyndes med en dosis i den nedre del af dosisområdet, efterfulgt af en gradvis forsigtig optrapning, afhængigt af tolerabiliteten hos den enkelte patient. Der anbefales derfor ingen justering af dosisregimet for ældre.

Nedsat leverfunktion

Lomitapid er kontraindiceret ved moderat eller svært nedsat leverfunktion, herunder ved prøver, der viser persisterende abnorm leverfunktion af ukendt årsag (se pkt. 4.3 og 5.2).

Ved let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A) bør 40 mg dagligt ikke overskrides.

Nyrefunktionsnedsættelse

For dialysepatienter i terminalstadiet bør 40 mg dagligt ikke overskrides (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af lomitapid hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt, hvorfor det frarådes at anvende dette lægemiddel hos børn. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral anvendelse.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Moderat eller svært nedsat leverfunktion, herunder prøver, der viser persisterende abnorm leverfunktion af ukendt årsag (se pkt. 4.2).
- Kendt betydelig eller kronisk tarmsygdom såsom inflammatorisk tarmsygdom eller malabsorption.
- Samtidig administration af >40 mg simvastatin (se pkt. 4.5).
- Brug af Lojuxta sammen med stærke eller moderate hæmmere af cytokrom P450 (CYP) 3A4 (f.eks. antimykotiske azoler såsom itraconazol, fluconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, makrolidantibiotika såsom erythromycin eller clarithromycin, ketolidantibiotika såsom telithromycin, hiv-proteasehæmmere, calciumkanalblokkerne diltiazem og verapamil, samt det antiarytmiske middel dronedaron (se pkt. 4.5)).
- Graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Unormale leverenzymværdier og overvågning af leveren

Lomitapid kan medføre forhøjede værdier af leverenzymerne alaninaminotransferase [ALAT] og aspartataminotransferase [ASAT] samt leversteatose (se pkt. 5.1). Der har ikke været nogen samtidige eller efterfølgende klinisk betydningsfulde stigninger i serumbilirubin, INR eller alkalisk fosfatase. Det vides ikke, i hvilket omfang lomitapid-associeret leversteatose bidrager til forhøjelsen af aminotransferase-værdierne. Ændringerne i leverenzymmer kan forekomme på ethvert tidspunkt under behandlingen, men optræder oftest under doseskalering.

Skønt der ikke er beskrevet tilfælde af hepatisk dysfunktion (forhøjede aminotransferaser med stigning i bilirubin eller International Normalized Ratio [INR]) eller leversvigt, er der bekymring for, at lomitapid kan fremkalde steatohepatitis, som efter nogle år kan progrediere til cirrhose. De kliniske undersøgelser til støtte for sikkerheden og virkningen af lomitapid ved HoFH kan på grund af deres omfang og varighed ikke forventes at have vist denne bivirkning.

Overvågning af leverfunktionsprøver

Før behandlingen med Lojuxta bør foretages bestemmelse af ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase, totalbilirubin, gammaglutamyltransferase (gamma-GT) og serumalbumin. Lojuxta er kontraindiceret ved moderat eller svært nedsat leverfunktion og ved prøver, der viser persisterende abnorm leverfunktion af ukendt årsag. Ved unormale leverrelaterede prøver ved baseline kan det overvejes at indlede behandling med Lojuxta, når patienten er blevet tilstrækkeligt undersøgt af en hepatolog, og abnormiteterne ved baseline er blevet udredt eller normaliseret.

I det første år bør der tages leverrelaterede prøver (som minimum ALAT og ASAT) før hver dosisforhøjelse, dog mindst én gang om måneden. Efter det første år skal disse prøver tages mindst hver tredje måned og før enhver dosisforhøjelse. Ved forhøjet aminotransferase bør dosis af Lojuxta nedsættes, og ved persisterende eller klinisk betydningsfulde forhøjelser bør Lojuxta seponeres (se Tabel 1 for konkrete anbefalinger).

Dosisændring baseret på forhøjede hepatiske aminotransferaser

Tabel 1 sammenfatter anbefalingerne for dosisjustering og overvågning for patienter, som får forhøjede aminotransferaser under behandlingen med Lojuxta.

Tabel 1: Dosisjustering og overvågning for patienter med forhøjede aminotransferaser

ALAT eller ASAT	Anbefalinger for behandling og overvågning*
$\geq 3 \times$ og $< 5 \times$ øvre normalværdi (ULN)	<ul style="list-style-type: none">• Bekræft forhøjelsen ved gentagelse af bestemmelsen inden for en uge.• Ved bekræftelse reduceres dosis, og der tages supplerende leverrelaterede prøver, hvis dette ikke allerede er sket (såsom alkalisk fosfatase, totalbilirubin og INR).• Prøverne gentages hver uge, og doseringen indstilles, hvis der er tegn på abnorm leverfunktion (stigning i bilirubin eller INR), hvis aminotransferase kommer over $5 \times$ ULN, eller hvis aminotransferase ikke kommer under $3 \times$ ULN i løbet af ca. 4 uger. Patienter med persistierende forhøjede aminotransferaseværdier $> 3 \times$ ULN henvises til nærmere undersøgelse ved hepatolog.• Hvis behandlingen med Lojuxta genoptages, efter at aminotransferaserne er faldet til $< 3 \times$ ULN, bør det overvejes at nedsætte dosis og øge hyppigheden af overvågningen af leverrelaterede prøver.
$\geq 5 \times$ ULN	<ul style="list-style-type: none">• Doseringen indstilles, og der tages yderligere leverrelaterede prøver, hvis dette ikke allerede er sket (såsom alkalisk fosfatase, totalbilirubin og INR). Hvis aminotransferaserne ikke kommer under $3 \times$ ULN inden for ca. 4 uger, henvises patienten til nærmere undersøgelse ved hepatolog.• Hvis behandlingen med Lojuxta genoptages efter at aminotransferaserne er faldet til $< 3 \times$ ULN, reduceres dosis og leverrelaterede prøver overvåges hyppigere.

*Anbefalingerne er baseret på en ULN på ca. 30-40 internationale enheder/l.

Hvis de forhøjede aminotransferaseværdier er ledsaget af kliniske tegn på leverskade (såsom kvalme, opkastning, abdominalsmerter, feber, gulsot, letargi, influenzalignende symptomer), stigninger i bilirubin $\geq 2 \times$ ULN eller aktiv leversygdom, bør behandlingen med Lojuxta seponeres og patienten henvises til hepatolog til nærmere undersøgelse.

Det kan overvejes at genoptage behandlingen, hvis fordelene anses for at overstige risiciene ved potentiel leversygdom.

Leversteatose og risiko for progressiv leversygdom

I overensstemmelse med virkningsmekanismen af lomitapid fik størstedelen af de behandlede patienter stigninger i det hepatiske fedtindhold. I en åben fase 3-undersøgelse udviklede 18 af 23 patienter med HoFH leversteatose (leverens fedtindhold $> 5,56 \%$), målt ved kernemagnetisk resonansspektroskopi (MRS) (se pkt. 5.1). Den mediane absolutte stigning i leverens fedtindhold var 6% både efter 26 ugers og 78 ugers behandling, fra 1% ved baseline, målt ved MRS. Leversteatose er en risikofaktor for progressiv leversygdom, herunder steatohepatitis og cirrhose. De langsigtede konsekvenser af leversteatose i forbindelse med behandling med lomitapid er ukendte. De kliniske data tyder på, at fedtakkumuleringen i leveren er reversibel efter ophør af behandlingen med Lojuxta, men det vides ikke, om der er histologiske sequelae, navnlig efter langvarig anvendelse.

Overvågning for tegn på progressiv leversygdom.

Der bør regelmæssigt screenes for steatohepatitis/fibrose ved baseline og en gang om året under anvendelse af følgende scanninger og vurderinger af biomarkører:

- Scanning for vævselasticitet, f.eks. Fibroscan, acoustic radiation force impulse (ARFI) eller magnetisk resonans (MR)-elastografi
- Gamma-GT og serumalbumin til påvisning af eventuel leverskade
- Mindst én markør i hver af følgende kategorier:
 - Højfølsom bestemmelse af C-reaktivt protein (hs-CRP), sænkingsreaktion (ESR), CK-18 Fragment, NashTest (leverinflammation)
 - Enhanced Liver Fibrosis (ELF)-panel, Fibrometer, ASAT/ALAT-forhold, Fib-4-score, Fibrotest (leverfibrose)

Udførelsen af disse prøver og deres fortolkning bør ske i samarbejde mellem den behandlende læge og hepatolog. Ved mistanke om steatohepatitis eller fibrose bør leverbiopsi overvejes.

Hvis steatohepatitis eller fibrose verificeres ved biopsi, bør benefit/risk-forholdet revurderes og behandlingen om nødvendigt seponeres.

Dehydrering

Efter markedsføringen er der rapporteret om dehydrering og hospitalsindlæggelse hos patienter i behandling med lomitapid. Patienter i behandling med lomitapid bør orienteres om den potentielle risiko for dehydrering i forbindelse med gastrointestinale bivirkninger og tage forholdsregler for at undgå væskemangel.

Samtidig anvendelse af CYP3A4-hæmmere

Lomitapid synes at være et følsomt substrat for metabolisering ved CYP3A4. CYP3A4-hæmmere øger eksponeringen for lomitapid. Stærke hæmmere øger således eksponeringen med ca. en faktor 27. Moderate eller stærke CYP3A4-hæmmere er kontraindiceret sammen med Lojuxta (se pkt. 4.3). I de kliniske studier med lomitapid fik én patient med HoFH markant forhøjede aminotransferaser (ALAT 24 x ULN, ASAT 13 x ULN) få dage efter at være sat i behandling med clarithromycin, der er en stærk CYP3A4-hæmmer. Hvis behandling med moderate eller stærke CYP3A4-hæmmere ikke kan undgås, må Lojuxta seponeres, så længe denne behandling står på.

Samtidig brug af svage CYP3A4-hæmmere forventes at øge eksponeringen for lomitapid. Ved administration sammen med atorvastatin bør lægemidlerne enten gives med 12 timers mellemrum, eller dosis af Lojuxta halveres (se pkt. 4.2). Når Lojuxta gives sammen med en hvilken som helst anden svag CYP3A4-hæmmer, bør lægemidlerne administreres med 12 timers mellemrum.

Samtidig anvendelse af CYP3A4-induktorer

Lægemidler, der inducerer CYP3A4, må forventes at øge hastigheden og omfanget af metaboliseringen af lomitapid. CYP3A4-induktorer har tidsafhængig virkning og kan være mindst 2 uger om at nå maksimal effekt efter påbegyndelse af behandlingen med dem. Efter seponering af CYP3A4-induktorer kan CYP3A4-induktionen omvendt være mindst 2 uger om at aftage.

Koadministration af en CYP3A4-induktor forventes at mindske virkningen af lomitapid. Enhver indvirkning på virkningen må forventes at være variabel. Ved koadministration af CYP3A4-induktorer (dvs. aminoglutethimid, nafcillin, non-nukleoside revers transkriptasehæmmere, phenobarbital, rifampicin, carbamazepin, pioglitazon, glukokortikoider, modafinil og phenytoin) med Lojuxta bør

muligheden for lægemiddelinteraktioner med indvirkning på virkningen tages i betragtning. Perikum bør ikke anvendes sammen med Lojuxta.

Ved sådan koadministration anbefales det at øge hyppigheden af LDL-C-bestemmelserne og overveje at øge dosis af Lojuxta for at sikre opretholdelse af den ønskede virkning, hvis den pågældende CYP3A4-induktor påtænkes anvendt kronisk. Ved seponering af en CYP3A4-induktor bør muligheden for øget eksponering tages i betragtning, og dosisreduktion af Lojuxta kan være nødvendig.

Samtidig anvendelse af HMG-CoA-reduktasehæmmere (“statiner”)

Lomitapid øger plasmakoncentrationen af statiner. Når Lojuxta anvendes som tillægsbehandling til et statin, bør patienten overvåges for bivirkninger, der er forbundet med brug af høje doser af statiner. Statiner forårsager undertiden myopati. I sjældne tilfælde kan myopati antage form af rhabdomyolyse med eller uden akut nyresvigt sekundært til myoglobinuri og være fatal. Alle patienter, der får lomitapid som tillægsbehandling til et statin, bør informeres om den potentielle øgede risiko for myopati og instrueres i straks at melde uforklarlig muskelsmerter, -ømhed eller -svaghed. Der bør ikke anvendes simvastatin i doser >40 mg sammen med Lojuxta (se pkt. 4.3).

Grapefrugtjuice

Grapefrugtjuice skal undgås af patienter i behandling med Lojuxta.

Risiko for superterapeutisk eller subterapeutisk antikoagulation med kumarinbaserede antikoagulantia

Lomitapid øger plasmakoncentrationen af warfarin. Dosisforøgelse af Lojuxta kan medføre supratherapeutisk antikoagulation, og dosisreduktion kan medføre subterapeutisk antikoagulation. Problemer med regulering af INR bidrog til tidlig udtræden af fase 3-studiet for 1 ud af 5 patienter, der samtidig fik warfarin. Ved warfarinbehandling bør INR regelmæssigt overvåges, navnlig efter enhver dosisændring af Lojuxta. Warfarindosis bør justeres efter det kliniske behov.

Samtidig alkoholindtagelse

Alkohol kan øge mængden af hepatisk fedt og fremkalde eller forværre leverskade. I fase 3-studiet opgav 3 ud af 4 patienter med ALAT > 5 x ULN at have et alkoholforbrug, der oversteg de anbefalede grænser i protokollen. Alkoholindtagelse under behandling med lomitapid frarådes.

Hepatotoksiske midler

Forsigtighed bør udvises ved anvendelse af Lojuxta sammen med andre lægemidler med kendt hepatotoksisk potentiale såsom isotretinoin, amiodaron, paracetamol (> 4 g dagligt i ≥ 3 dage om ugen), methotrexat, tetracykliner og tamoxifen. Virkningen af anvendelse af lomitapid sammen med andre hepatotoksiske lægemidler kendes ikke. Hyppigere overvågning af leverrelaterede prøver kan være nødvendig.

Nedsat absorption af fedtopløselige vitaminer og fedtsyrer i serum

Som følge af sin virkningsmekanisme kan lomitapid nedsætte optagelsen af fedtopløselige næringsstoffer fra tyndtarmen. I fase 3-studiet fik patienterne dagligt tilskud af vitamin E, linolsyre, ALA, EPA og DHA. I dette studie faldt medianniveauet af serum-vitamin E, ALA, linolsyre, EPA, DHA og arakidonsyre fra udgangsværdien til uge 26, men holdt sig over undergrænsen af referenceområdet. Der blev ikke iagttaget negative kliniske følger af reduktionen i disse værdier ved behandling med lomitapid i op til 78 uger. Patienter i behandling med Lojuxta bør tage dagligt tilskud af 400 internationale enheder vitamin E og cirka 200 mg linolsyre, 210 mg ALA, 110 mg EPA og 80 mg DHA.

Antikonception hos fertile kvinder

Før initiering af behandling af fertile kvinder bør der gives tilstrækkelig vejledning om effektiv antikonception, og effektiv antikonception bør tages i anvendelse. Patienter, der får østrogenbaserede orale antikonceptionsmidler, bør informeres om muligheden for nedsat effektivitet ved diarré og/eller opkastning (se pkt. 4.5). Østrogenholdige orale antikonceptionsmidler er svage CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.2).

Patienterne skal instrueres om, at de i tilfælde af graviditet straks skal kontakte lægen og holde op med at tage Lojuxta (se pkt. 4.6).

Lactose

Lojuxta indeholder lactose. Det bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virkningerne af andre lægemidler på lomitapid og andre former for interaktion

Tabel 2: Interaktioner mellem Lojuxta og andre lægemidler samt andre former for interaktion

Lægemidler	Virkning på lomitapid-koncentration	Anbefaling for koadministration med Lojuxta
CYP3A4-hæmmere	<p>Når lomitapid 60 mg blev givet sammen med ketoconazol 200 mg to gange dagligt (en potent CYP3A4-hæmmer), blev AUC af lomitapid forøget med ca. en faktor 27, og C_{max} blev forøget med ca. en faktor 15.</p> <p>Interaktion mellem moderate CYP3A4-hæmmere og lomitapid er ikke undersøgt.</p> <p>Moderate CYP3A4-hæmmere forventes at have betydelig indvirkning på farmakokinetikken af lomitapid. Samtidig anvendelse af moderate CYP3A4-hæmmere forventes at øge eksponeringen for lomitapid med en faktor 4-10, baseret på resultaterne af undersøgelsen med den potente CYP3A4-hæmmer ketoconazol og historiske data om CYP3A4-modelstoffet midazolam.</p> <p>Samtidig administration af svage CYP3A4-hæmmere forventes at øge eksponeringen for lomitapid.</p> <p>Når lomitapid 20 mg blev</p>	<p>Potente eller moderate CYP3A4-hæmmere er kontraindiceret sammen med Lojuxta. Ved tvungende behov for behandling med antimykotiske azoler (f.eks. itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol), det antiarytmiske lægemiddel dronedaron, makrolidantibiotika (f.eks. erythromycin, clarithromycin), ketolidantibiotika (f.eks. telithromycin), hiv-proteasehæmmere eller calciumantagonisterne diltiazem og verapamil bør Lojuxta seponeres under denne behandling (se pkt. 4.3 og 4.4).</p> <p>Grapefrugt juice er en moderat hæmmer af CYP3A4 og forventes at øge eksponeringen for lomitapid væsentligt. Patienter i behandling med Lojuxta bør undgå indtagelse af grapefrugt juice.</p> <p>Ved samtidig administration af atorvastatin bør Lojuxta og atorvastatin enten administreres med 12 timers mellemrum, eller dosis af Lojuxta halveres (se pkt. 4.2). Lojuxta og enhver anden svag CYP3A4-hæmmer bør tages med 12 timers mellemrum. Eksempler på svage CYP3A4-hæmmere: alprazolam, amiodaron, amlodipin, atorvastatin, azithromycin, bicalutamid, cilostazol, cimetidin, ciclosporin, clotrimazol, fluoxetin, fluvoxamin, fosaprepitant, ginkgo, guldsegl, isoniazid, ivacaftor, lacidipin, lapatinib, linagliptin, nilotinib, østrogenholdige orale antikonceptionsmidler, pazopanib, pebermynteolie, propiverin, ranitidin, ranolazin, roxithromycin, bitre appelsiner (pomerans), tacrolimus, ticagrelor og</p>

Lægemidler	Virkning på lomitapid-koncentration	Anbefaling for koadministration med Lojuxta
	<p>administreret samtidig med atorvastatin, en svag CYP3A4-hæmmer, steg AUC og C_{\max} af lomitapid til cirka det dobbelte. Når lomitapid og atorvastatin blev taget med 12 timers mellemrum, blev der ikke set nogen klinisk relevant stigning i eksponeringen for lomitapid.</p> <p>Når lomitapid 20 mg blev administreret samtidig med eller med 12 timers mellemrum fra ethinylestradiol/norgestimat, en svag CYP3A4-hæmmer, blev der ikke set nogen klinisk relevant stigning i eksponeringen for lomitapid.</p>	<p>tolvaptan. Denne liste er ikke udtømmende, og den ordinerende læge bør kontrollere produktoplysningerne for lægemidler, der skal koadministreres med Lojuxta, med henblik på potentielle CYP3A4-medierede interaktioner.</p> <p>Effekten af administration af mere end én svag CYP3A4-hæmmer er ikke undersøgt, men virkningen på eksponeringen for lomitapid forventes at være større end med koadministration af de enkelte hæmmere med lomitapid.</p> <p>Ekstra forsigtighed bør udvises ved administration af mere end én svag CYP3A4-hæmmer sammen med Lojuxta.</p>
CYP3A4-induktorer	Lægemidler, der inducerer CYP3A4, må forventes at øge hastigheden og omfanget af metaboliseringen af lomitapid. Dette vil i så fald nedsætte virkningen af lomitapid. Enhver indvirkning på virkningen må forventes at være variabel.	Ved koadministration af CYP3A4-induktorer (dvs. aminoglutethimid, nafcillin, non-nukleoside revers transkriptasehæmmere, phenobarbital, rifampicin, carbamazepin, pioglitazon, prikbladet perikon, glukokortikoider, modafinil og phenytoin) med Lojuxta bør muligheden for lægemiddelinteraktioner med indvirkning på virkningen tages i betragtning. Ved sådan koadministration anbefales det at øge hyppigheden af LDL-C-bestemmelser og om nødvendigt øge dosis af Lojuxta for at sikre opretholdelse af den ønskede virkning, hvis den pågældende CYP3A4-induktor påtænkes anvendt kronisk.
Galdesyre-sekvestranter	Lomitapid er ikke undersøgt for interaktion med galdesyresekvestranter (resiner såsom colesevelam og colestyramin).	Da galdesyresekvestranter kan interferere med absorptionen af orale lægemidler, bør galdesyresekvestranter tages mindst 4 timer før eller mindst 4 timer efter Lojuxta.

Lomitapids virkning på andre lægemidler

HMG-CoA-reduktasehæmmere (statiner): Lomitapid øger plasmakoncentrationen af statiner. Når lomitapid 60 mg blev administreret til steady state inden simvastatin 40 mg, øgedes AUC og C_{\max} af simvastatinsyre med henholdsvis 68 % og 57 %. Når lomitapid 60 mg blev administreret til steady state inden atorvastatin 20 mg, øgedes AUC og C_{\max} af atorvastatinsyre med henholdsvis 52 % og 63 %. Når lomitapid 60 mg blev administreret til steady state inden rosuvastatin 20 mg, øgedes T_{\max} af rosuvastatin fra 1 til 4 timer, AUC øgedes 32 %, mens C_{\max} var uændret. Risikoen for myopati med simvastatin er dosisrelateret. Lojuxta er kontraindiceret hos patienter, der får høje doser af simvastatin (>40 mg) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Kumarin-antikoagulantia: Når lomitapid 60 mg blev administreret til steady state og 6 dage efter warfarin 10 mg, øgedes INR med en faktor 1,26. AUC af R(+)-warfarin og S(-)-warfarin øgedes med henholdsvis 25 % og 30 %. C_{\max} af R(+)-warfarin og S(-)-warfarin øgedes med henholdsvis 14 % og 15 %. Ved koadministration af kumariner (såsom warfarin) og Lojuxta bør INR bestemmes før initiering af behandlingen med Lojuxta og patienten overvåges regelmæssigt med henblik på tilpasning af dosis af kumarin til det kliniske behov (se pkt. 4.4).

Fenofibrat, niacin og ezetimib: Når lomitapid blev administreret til steady state inden mikroniseret fenofibrat 145 mg, niacin 1000 mg som depotformulering eller ezetimib 10 mg, iagttoges ingen klinisk betydningsfuld effekt på eksponeringen for nogen af disse lægemidler. Der er ikke behov for dosisjustering ved koadministration med Lojuxta.

Perorale antikonceptionsmidler: Ved administration af lomitapid 50 mg til steady state sammen med et østrogenbaseret oralt antikonceptionsmiddel iagttoges ingen klinisk betydningsfuld eller statistisk signifikant virkning på farmakokinetikken af komponenterne af det orale antikonceptionsmiddel (ethinylestradiol og 17-deacetylnorgestimat, metabolitten af norgestimat). Lomitapid forventes ikke direkte at påvirke virkningen af østrogenbaserede orale antikonceptionsmidler, men hormonabsorptionen kan nedsættes ved diarré og/eller opkastning. Ved langvarig eller svær diarré og/eller opkastning af mere end 2 dages varighed bør der anvendes supplerende antikonception i 7 dage, efter at symptomerne er svundet.

P-gp-substrater: Lomitapid hæmmer P-gp *in vitro* og kan øge absorptionen af P-gp-substrater. Koadministration af Lojuxta og P-gp-substrater (såsom aliskiren, ambrisentan, colchicin, dabigatran etexilat, digoxin, everolimus, fexofenadin, imatinib, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazol, ranolazin, saxagliptin, sirolimus, sitagliptin, talinolol, tolvaptan og topotecan) kan øge absorptionen af P-gp-substrater. Dosisreduktion af det pågældende P-gp-substrat bør overvejes ved samtidig anvendelse af Lojuxta.

In vitro-bestemmelse af lægemiddelinteraktioner: Lomitapid hæmmer CYP3A4. Lomitapid inducerer ikke CYP1A2, -3A4 eller -2B6 og hæmmer ikke CYP1A2, -2B6, -2C9, -2C19, -2D6 eller -2E1. Lomitapid er ikke et P-gp-substrat, men det hæmmer P-gp. Lomitapid hæmmer ikke brystkræftresistensproteinet (BCRP).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Anvendelse hos kvinder i den fertile alder

Før initiering af behandling af kvinder i den fertile alder bør graviditet udelukkes, der bør gives fyldestgørende rådgivning om effektive antikonceptionsmetoder, og effektiv antikonception bør tages i anvendelse. Patienter, der får østrogenbaserede orale antikonceptionsmidler, bør informeres om muligheden for nedsat effektivitet ved diarré og/eller opkastning. Der bør anvendes supplerende antikonception, indtil symptomerne er forsvundet (se pkt. 4.5).

Graviditet

Lojuxta er kontraindiceret under graviditeten. Der foreligger ingen pålidelige data om anvendelse hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist udviklingstoksicitet (teratogenicitet, embryotoksicitet, se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke.

Amning

Det er ukendt, om lomitapid udskilles i human mælk. På grund af potentialet for bivirkninger baseret på resultaterne af dyreforsøg med lomitapid (se pkt. 5.3) skal det besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med lægemidlet seponeres, idet der tages højde for lægemidlets betydning for moderen.

Fertilitet

Der blev ikke iagttaget negativ virkning på fertiliteten hos han- eller hunrotter ved indgift af lomitapid ved en systemisk eksponering (AUC), der vurderedes at være 4-5 gange højere end den, der opnås ved brug af den anbefalede maksimale dosis til mennesker (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Lojuxta påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De alvorligste bivirkninger under behandlingen var abnorme leveraminotransferaseværdier (se pkt. 4.4).

De hyppigste bivirkninger var gastrointestinale. Der blev indberettet gastrointestinale bivirkninger hos 27 (93 %) af 29 patienter i det kliniske fase 3-studie. Diarré forekom hos 79 % af patienterne, kvalme hos 65 %, dyspepsi hos 38 % og opkastning hos 34 %. Andre reaktioner, der blev beskrevet af mindst 20 % af patienterne, var abdominalsmerter, abdominalt ubehag, abdominal distension, konstipation og flatulens. Gastrointestinale bivirkninger forekom hyppigere i dosiseskaleringsfasen af undersøgelsen og aften, når patienterne havde nået den maksimale tolererede dosis af lomitapid.

Gastrointestinale bivirkninger af svær intensitet blev beskrevet af 6 (21 %) af 29 patienter i det kliniske fase 3-studie; heraf var de hyppigste diarré (4 patienter, 14 %), opkastning (3 patienter, 10 %) samt abdominalsmerter, abdominal distension og/eller abdominalt ubehag (2 patienter, 7 %). Gastrointestinale reaktioner var medvirkende begrundelse for tidlig udtræden af studiet hos 4 (14 %) af patienterne.

De oftest beskrevne bivirkninger af svær intensitet var diarré (4 patienter, 14 %), opkastning (3 patienter, 10 %) samt abdominal distension og forhøjet ALAT (2 patienter af hver, 7 %).

Tabel over bivirkninger

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 3 angiver alle bivirkninger, der er beskrevet hos de 35 behandlede patienter i fase 2-undersøgelsen UP1001 og i fase 3-undersøgelsen UP1002/AEGR-733-005 eller dennes forlængelse AEGR-733-012.

Tabel 3: Hyppighed af bivirkninger hos HoFH-patienter

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Gastroenteritis
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit
	Ikke kendt	Dehydrering
Nervesystemet	Almindelig	Svimmelhed Hovedpine Migræne
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré Kvalme Opkastning Abdominalt ubehag Dyspepsi Abdominalsmerter Øvre abdominalsmerter Flatulens Abdominal distension Konstipation
	Almindelig	Gastritis Rektale tenesmer Aerofagi Defækationstrang Eruktion Hyppig afføring Gastrisk dilatation Gastriske lidelser Gastroøsofageal reflukssygdom Hæmorrhoidal blødning Regurgitation
Lever og galdeveje	Almindelig	Steatosis hepatis Hepatotoksicitet Hepatomegali
Hud og subkutane væv	Almindelig	Ekkymose Papulae Erytematøst udslæt Xantom
	Ikke kendt	Alopeci
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke kendt	Myalgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Træthed
Undersøgelser	Meget almindelig	Alaninaminotransferase forhøjet Aspartataminotransferase forhøjet Vægttab
	Almindelig	Internationalt normaliseret ratio forhøjet Alkalisk fosfatase i blodet forhøjet Kalium i blodet nedsat Caroten nedsat Internationalt normaliseret ratio unormal Leverfunktionsprøve unormal Forlænget protrombintid Transaminaser forhøjet Vitamin E nedsat Vitamin K nedsat

Tabel 4 angiver alle bivirkninger hos personer, der fik monoterapi med lomitapid (N=291) i fase 2-undersøgelser hos personer med forhøjet LDL-C (N=462).

Tabel 4: Hyppigheden af bivirkninger hos patienter med forhøjet LDL-C

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	Gastroenteritis Gastrointestinal infektion Influenza Nasofaryngitis Sinuitis
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig	Anæmi
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Nedsat appetit
	Ikke almindelig	Dehydrering Øget appetit
Nervesystemet	Ikke almindelig	Paræstesi Somnolens
Øjne	Ikke almindelig	Hævede øjne
Øre og labyrint	Ikke almindelig	Vertigo
Luftveje, thorax og mediastinum	Ikke almindelig	Faryngeal læsion Syndrom med hoste fra øvre luftveje
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré Kvalme Flatulens
	Almindelig	Øvre abdominalsmerter Abdominal distension Abdominalsmerter Opkastning Abdominalt ubehag Dyspepsi Eruktion Smerter i nedre abdomen Hyppig afføring
	Ikke almindelig	Mundtørhed Hårde fæces Gastroøsofageal refluxsygdom Abdominal ømhed Epigastrisk ubehag Gastrisk dilatation Hæmatemese Nedre gastrointestinal blødning Refluksøsofagitis
Lever og galdeveje	Ikke almindelig	Hepatomegali
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Blister Tør hud Hyperhidrose
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Muskelspasmer
	Ikke almindelig	Artralgi Myalgi Smerter i ekstremiteter Hævede led Muskelsitren
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Hæmaturi

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Træthed Asteni
	Ikke almindelig	Brystsmerter Kulderystelser Tidlig mæthed Gangforstyrrelser Utilpashed Pyreksi
Undersøgelser	Almindelig	Alaninaminotransferase forhøjet Aspartataminotransferase forhøjet Leverenzymmer forhøjet Leverfunktionsprøve unormal Neutrofiltal nedsat Leukocytal nedsat
	Ikke almindelig	Vægttab Blodbilirubin forhøjet Gammaglutamyltransferase forhøjet Neutrofilprocent forhøjet Proteinuri Forlænget protrombintid Lungefunktionsprøve unormal Leukocytal forhøjet

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen specifik behandling ved overdosering. I tilfælde af overdosering skal patientens symptomer behandles, og der skal iværksættes supplerende behandling efter behov. Leverrelaterede test skal monitoreres. Hæmodialyse hjælper sandsynligvis ikke, da lomitapid i høj grad er proteinbundet.

Hos gnavere var en enkelt oral dosis af lomitapid ≥ 600 gange højere end den anbefalede maksimale dosis til mennesker (1 mg/kg) veltolereret. Den maksimale dosis, der blev administreret til mennesker i de kliniske undersøgelser, var en enkelt dosis på 200 mg, som var uden bivirkninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lipid-modificerende midler, andre lipid-modificerende midler.
ATC-kode: C10AX12

Virkningsmekanisme

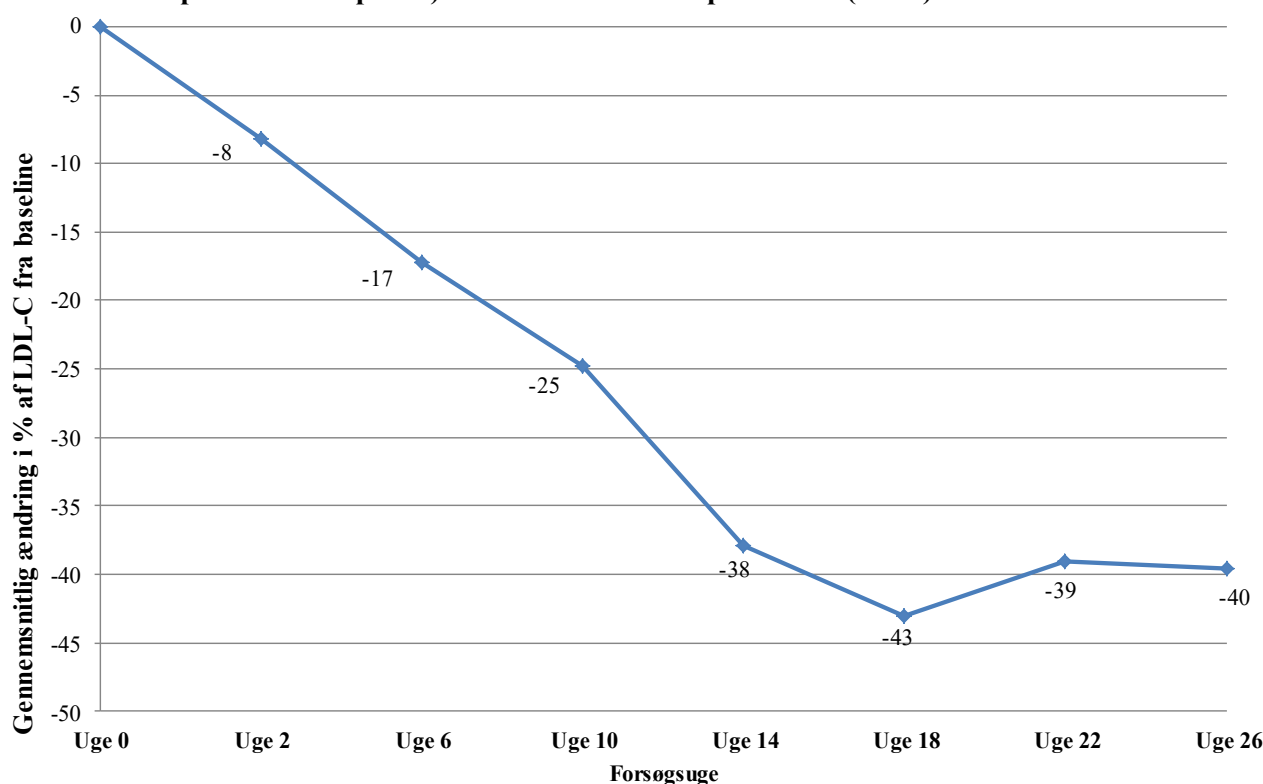
Lomitapid er en selektiv hæmmer af mikrosomalt transferprotein (MTP), et intracellulært lipidtransportprotein, der findes i lumen af det endoplasmatiske reticulum, og som er ansvarligt for binding og overførsel af individuelle lipidmolekyler mellem membraner. MTP spiller en vigtig rolle i opbygningen af ApoB-holdige lipoproteiner i leveren og tarmene. Hæmning af MTP nedsætter udskillelsen af lipoproteiner og nedsætter den cirkulerende koncentration af lipoprotein-bårne lipider, herunder kolesterol og triglycerider.

Klinisk virkning og sikkerhed

En åben enkeltgruppeundersøgelse (UP1002/AEGR-733-005) vurderede virkningen og sikkerheden i forbindelse med lomitapid givet sammen med fedtfattig diæt og andre lipidsænkende behandlinger til voksne patienter med HoFH. Patienterne fik besked på at holde en fedtfattig diæt (<20 % af kalorieindholdet fra fedt) og fortsætte med deres lipidsænkende behandling ved undersøgelsens begyndelse herunder eventuel aferese, fra uge 6 før baseline og mindst til og med uge 26. Dosis af lomitapid blev eskaleret fra 5 mg til en individuelt fastsat maksimalt tolereret dosis på op til 60 mg. Efter uge 26 forblev patienterne på lomitapid for at bestemme effekterne af længerevarende behandling, og de fik mulighed for at ændre deres lipidsænkende baggrundsbehandling. Undersøgelsen gav mulighed for i alt 78 ugers behandling.

Der blev indrulleret 29 patienter, hvoraf 23 fuldførte til og med uge 78. Undersøgelsen omfattede 16 mænd (55 %) og 13 kvinder (45 %) med en gennemsnitsalder på 30,7 år og en variationsbredde på 18-55 år. Den gennemsnitlige dosis af lomitapid var 45 mg i uge 26 og 40 mg i uge 78. I uge 26 var den gennemsnitlige ændring i LDL-C fra baseline -40 % ($p < 0,001$) i "intent to treat"-populationen. Figur 1 angiver den gennemsnitlige procentuelle ændring fra baseline til og med uge 26 med sidste observation fremført (LOCF) for hver parameter.

Figur 1: Gennemsnitlig procentuel ændring fra udgangsværdien af LDL-C i hovedundersøgelsen af virkning UP1002/AEGR-733-005 til og med uge 26 (det primære endepunkt) med LOCF for hver parameter (N=29)



I Tabel 5 er angivet ændringerne i lipider og lipoproteiner til og med uge 26 og uge 78 af lomitapid-behandlingen.

Tabel 5: Absolutte værdier og procentuelle ændringer i lipider og lipoproteiner fra baseline til uge 26 og 78 (hovedundersøgelse af virkning UP1002/AEGR-733-005)

Parameter (enheder)	Baseline	Uge 26/LOCF (N=29)			Uge 78 (N=23)		
	Gennemsnit (SD)	Gennemsnit (SD)	% ændring	p-værdi ^b	Gennemsnit (SD)	% ændring	p-værdi ^b
LDL-C, direkte (mg/dl)	336 (114)	190 (104)	-40	< 0,001	210 (132)	-38	< 0,001
Totalkolesterol (TC) (mg/dl)	430 (135)	258 (118)	-36	< 0,001	281 (149)	-35	< 0,001
Apolipoprotein B (ApoB) (mg/dl)	259 (80)	148 (74)	-39	< 0,001	151 (89)	-43	< 0,001
Triglycerider (TG) (mg/dl) ^a	92	57	-45	0,009	59	-42	0,012
Non-high-density lipoprotein kolesterol (Non-HDL-C) (mg/dl)	386 (132)	217 (113)	-40	< 0,001	239 (146)	-39	< 0,001
Very-low-density lipoprotein kolesterol (VLDL-C) (mg/dl)	21 (10)	13 (9)	-29	0,012	16 (15)	-31	0,013
Lipoprotein (a) (Lp(a)) (nmol/l) ^a	66	61	-13	0,094	72	-4	< 0,842
High-density lipoprotein kolesterol (HDL-C) (mg/dl)	44 (11)	41 (13)	-7	0,072	43 (12)	-4,6	0,246

^a Medianværdi angivet for TG og Lp(a). p-værdi baseret på gennemsnitlig procentuel ændring

^b p-værdi beregnet for den gennemsnitlige procentuelle ændring fra baseline og baseret på parret t-test

Både i uge 26 og uge 78 var der signifikant reduktion i LDL-C, TC, ApoB, TG, non-HDL-C, VLDL-C, og HDL-C udviste faldende tendens i uge 26 og vendte tilbage til baseline inden uge 78.

Virningen af Lojuxta på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er ikke blevet fastlagt.

Ved baseline var 93 % på statin, 76 % var på ezetimib, 10 % på niacin, 3 % på en galdesyresekvestrant, og 62 % fik aferese. 15 ud af 23 (65 %) patienter fik deres lipidsænkende behandling sat ned inden uge 78, inklusive planlagte og ikke-planlagte reduktioner eller afbrydelser. Aferese blev seponeret hos 3 ud af 13 patienter, som fik denne behandling i uge 26, og hyppigheden blev reduceret hos 3 patienter, som bibeholdt lave værdier af LDL-C frem til uge 78. Der er ikke sikker klinisk fordel af at reducere den lipidsænkende baggrundsbehandling, herunder aferese.

Af de 23 patienter, der gennemførte undersøgelsen til og med uge 26, fik de 19 (83 %) reduceret LDL-C med ≥ 25 %, hvoraf 8 (35 %) fik LDL-C < 100 mg/dl og 1 fik LDL-C < 70 mg/dl på dette tidspunkt.

I denne undersøgelse fik 10 patienter forhøjede værdier af ASAT og/eller ALAT til > 3 x ULN (se Tabel 6).

Tabel 6: Højeste resultater af leverfunktionsprøver (hovedundersøgelse af virkning UP1002/AEGR-733-005)

Parameter/unormal værdi	N (%)
ALAT	
Antal patienter vurderet	29
> 3 til ≤ 5 x ULN	6 (20,7)
> 5 til ≤ 10 x ULN	3 (10,3)
> 10 til ≤ 20 x ULN	1 (3,4)
> 20 x ULN	0
ASAT	
Antal patienter vurderet	29
> 3 til ≤ 5 x ULN	5 (17,2)
> 5 til ≤ 10 x ULN	1 (3,4)
> 10 til ≤ 20 x ULN	0
> 20 x ULN	0

Forhøjelser i ALAT og/eller ASAT til > 5 x ULN blev behandlet med dosisreduktion eller midlertidig seponering af lomitapid, og alle patienter kunne fortsætte med forsøgsmedicinen. Der blev ikke iagttaget klinisk betydningsfulde forhøjede værdier af totalbilirubin eller alkalisk fosfatase. Leverens fedtindhold blev målt prospektivt ved MRS hos alle egnede patienter under det kliniske studie (Tabel 7). Data fra patienter, der fik gentaget målingerne efter ophør af behandlingen med lomitapid, viser, at akkumuleringen af hepatisk fedt er reversibel, men det vides ikke, om der er histologiske sequelae.

Tabel 7: Maksimale kategoriske ændringer i hepatisk fedtprocent (hovedundersøgelse af virkning UP1002/AEGR-733-005)

Maksimal absolut stigning i hepatisk fedtprocent	Virkningsfase uge 0-26 N (%)	Sikkerhedsfase uge 26-78 N (%)	Hele undersøgelsen uge 0-78 N (%)
Antal evaluerbare patienter	22	22	23
≤ 5 %	9 (41)	6 (27)	5 (22)
> 5 % til ≤ 10 %	6 (27)	8 (36)	8 (35)
> 10 % til ≤ 15 %	4 (18)	3 (14)	4 (17)
> 15 % til ≤ 20 %	1 (5)	4 (18)	3 (13)
> 20 % til ≤ 25 %	1 (5)	0	1 (4)
> 25 %	1 (5)	1 (5)	2 (9)

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Lojuxta i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved HoFH (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under ”særlige vilkår”. Det betyder, at det af videnskabelige årsager ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet, fordi det anvendes til en sjælden sygdom.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Den absolutte orale biotilgængelighed af lomitapid er 7 %. Absorptionen begrænses ikke af det aktive stofs passage af tarmbarrieren, men er primært bestemt af en omfattende first pass-effekt. Plasmaspidskoncentrationerne af lomitapid blev nået 4-8 timer efter oral indtagelse. Farmakokinetikken af lomitapid er tilnærmelsesvis dosisproportional ved orale enkeltdoser i det terapeutiske område. Ved doser over 60 mg er der tendens til ulinearitet, og sådanne doser frarådes.

Gentagen dosering af lomitapid medførte stigning i C_{max} og AUC, der stort set var dosisproportional. C_{max} og AUC blev forøget efter enten et fedtrigt måltid (henholdsvis 77 % og 58 %) eller et fedtfattigt måltid (henholdsvis 70 % and 28 %). Efter en daglig oral dosis på over 25 mg i indtil fire uger var akkumuleringen af lomitapid i plasma i overensstemmelse med det iagttagne efter en enkelt dosis. Den interindividuelle variabilitet i AUC af lomitapid var ca. 50 %.

I steady state var akkumuleringen af lomitapid 2,7 ved 25 mg og 3,9 ved 50 mg.

Fordeling

Efter intravenøs administration var fordelingsvolumenet af lomitapid højt (gennemsnit = 1200 l) trods høj plasmaproteinbinding (> 99.8 %). I dyreforsøg var lomitapid stærkt koncentreret (med en faktor 200) i leveren.

Biotransformation

Lomitapid bliver ekstensivt metaboliseret, hovedsagelig af CYP3A4. CYP-isoformerne 2E1, 1A2, 2B6, 2C8 og 2C19 er involveret i mindre omfang, og isoformerne 2D6 og 2C9 er ikke involveret i metaboliseringen af lomitapid.

Elimination

Efter administration af en radioaktivt mærket oral opløsning til raske forsøgspersoner blev 93 % af den administrerede dosis genfundet i urinen og fæces. Ca. 33 % af radioaktiviteten blev udskilt i urinen som metabolitter. Resten blev udskilt i fæces, hovedsagelig som oxiderede metabolitter. Eliminationshalveringstiden af lomitapid var ca. 29 timer.

Særlige populationer

Data i det kliniske hovedstudie blev analyseret for indvirkningen af mulige kovariater på eksponeringen for lomitapid. At de undersøgte parametre (race, legemsmasseindeks (BMI), køn, vægt, alder) kunne kun BMI klassificeres som en potentiel kovariat.

Alder og køn

Der var ingen klinisk relevant effekt af alder (18-64 år) eller køn på farmakokinetikken af lomitapid.

Etnisk baggrund

Der kræves ingen dosisjustering for patienter af kaukasisk eller latinamerikansk race. Der er ikke tilstrækkelige oplysninger til at fastslå, om Lojuxta kræver dosisjustering hos andre racer. Da Lojuxta doseres ved eskalering i henhold til sikkerheden og tolerabiliteten hos den enkelte patient, anbefales imidlertid ingen justering af dosisregimet baseret på race.

Nyreinsufficiens

I populationen med nedsat nyrefunktion blevet lomitapid kun undersøgt hos patienter med nyresygdom i terminalstadiet (ESRD). En farmakokinetisk undersøgelse viste 36 % procent højere gennemsnitlig plasmakoncentration af lomitapid hos patienter med ESRD i hæmodialyse end hos matchede raske kontrolpersoner. Den terminale halveringstid af lomitapid var ikke påvirket.

Leverinsufficiens

Der udførtes en åben enkelt dosisundersøgelse til vurdering af farmakokinetikken af 60 mg lomitapid hos raske frivillige med normal leverfunktion, sammenlignet med patienter med let (Child-Pugh A) og moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion. Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion var AUC og C_{max} af lomitapid henholdsvis 164 % og 361 % højere end hos raske forsøgspersoner. Hos patienter med let nedsat leverfunktion var AUC og C_{max} af lomitapid henholdsvis 47 % og 4 % højere end hos raske forsøgspersoner. Lojuxta er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score 10-15).

Pædiatrisk population

Lojuxta er ikke undersøgt hos børn under 18 år.

Ældre

Lojuxta er ikke undersøgt hos patienter over 65 år.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I orale toksikologiske undersøgelser med gentagen dosering hos gnavere og hunde var det vigtigste lægemiddelrelaterede fund lipidakkumulering i tyndtarmen og/eller leveren forbundet med fald i serumkolesterol og/eller -triglycerider. Disse ændringer er sekundære til lomitapids virkningsmekanisme. Andre leverrelaterede forandringer i toksicitetsundersøgelserne med gentagen dosering hos rotter og hunde omfattede forhøjede serumaminotransferaser, subakut inflammation (kun rotter) og enkeltcellenekrose. I en etårs undersøgelse med gentagen dosering hos hunde var der ingen mikroskopiske ændringer i leveren, skønt der var minimalt forhøjet serum-ASAT hos hundeyrene.

Hos gnavere iagttoges pulmonal histiocytose. Hos hunde iagttoges nedsatte erythrocytparametre samt poikilocytose og/eller anisocytose. I en seks måneders undersøgelse hos hunde iagttoges testikulær toksicitet ved en eksponering, der var 205 gange højere end den humane eksponering (AUC) ved 60 mg. Der blev ikke iagttaget negativ indvirkning på testes i en 1-års undersøgelse hos hunde ved en eksponering, der var 64 gange højere end den humane eksponering ved 60 mg.

I en karcinogenicitetsundersøgelse hos mus blev lomitapid administreret i foderet i indtil 104 uger i doser fra 0,3-45 mg/kg/dag. Der var statistisk signifikant stigning i forekomsten af leveradenom og leverkarcinom ved doser $\geq 1,5$ mg/kg/dag til hanner (≥ 2 gange den humane eksponering ved 60 mg daglig baseret på AUC) og $\geq 7,5$ mg/kg/dag til hunner (≥ 9 gange den humane eksponering ved 60 mg baseret på AUC). Forekomsten af tyndtarmskarcinom og/eller kombineret -adenom og -karcinom (tumorer, der er sjældne hos mus) var signifikant øget ved doser ≥ 15 mg/kg/dag til hanner (≥ 26 gange den humane eksponering ved 60 mg baseret på AUC) og ved 15 mg/kg/dag til hunner (22 gange den humane eksponering ved 60 mg baseret på AUC).

I en oral karcinogenicitetsundersøgelse hos rotter blev lomitapid indgivet i op til 99 uger i doser op til 7,5 mg/kg/dag til hanner og 2,0 mg/kg/dag til hunner. Der iagttoges fokal hepatisk fibrose hos hannerne og hunnerne og hepatisk cystisk degeneration udelukkende hos hannerne. I hannerne på høje doser var der øget forekomst af adenom af acinære celler i pancreas ved en eksponering på 6 gange den humane eksponering ved 60 mg baseret på AUC.

Lomitapid var ikke mutagent eller genotoksisk i en gruppe af *in vitro*- og *in vivo*-undersøgelser.

Lomitapid havde ingen indvirkning på reproduktionsfunktionen hos hunrotter i doser op til 1 mg/kg eller hos hanrotter i doser op til 5 mg/kg. Den systemiske eksponering for lomitapid ved disse doser blev beregnet til at være henholdsvis 4 gange (hunner) og fem gange (hanner) højere end den humane eksponering ved 60 mg, baseret på AUC.

Lomitapid var teratogent hos rotter uden maternel toksicitet ved en beregnet eksponering (AUC) på to gange den humane eksponering ved 60 mg. Der var ingen tegn på embryoføtal toksicitet hos kaniner ved tre gange den anbefalede maksimale humane dosis (MRHD) på 60 mg, baseret på legemsoverfladeareal. Hos kaniner iagttoges embryoføtal toksicitet i fravær af maternel toksicitet ved $\geq 6,5$ gange MRHD. Hos desmerkatte var lomitapid både maternelt toksisk og teratogent ved < 1 gange MRHD.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Stivelse, pregelatineret (majs)
Natriumstivelsesglycolat (type A)
Mikrokrystallinsk cellulose
Lactosemonohydrat
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat

Kapselskal

Lojuxta, kapsler, hårde, 5 mg, 10 mg

Gelatine
Titandioxid (E171)
Jernoxid, rød (E172)

Lojuxta, kapsler, hårde, 20 mg

Gelatine
Titandioxid (E171)

Lojuxta, kapsler, hårde, 30 mg

Gelatine
Titandioxid (E171)
Jernoxid, rød (E172)
Jernoxid, gul (E172)

Lojuxta, kapsler, hårde, 40 mg, 60 mg

Gelatine
Titandioxid (E171)
Jernoxid, gul (E172)

Trykfarve

Shellac
Jernoxid, sort (E172)
Propylenglycol

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Flaske af HD-polyethylen (HDPE) med forsegling af polyester/alufolie/karton og polypropylen-skruelåg.

Pakningsstørrelser:
28 kapsler

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 31. juli 2013

Dato for seneste fornyelse: 23. april 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

HÅLSA Pharma GmbH
Hafenweg 18-20
48155 Münster
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2)

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske opdaterede sikkerhedsberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 af markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særligt som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal før lanceringen fremlægge et sæt uddannelsesmateriale, der er rettet til alle læger, der forventes at ordinere/anvende lomitapid.

Uddannelsesmateriale til lægerne skal indeholde:

- Produktresumé
- Ordinationsvejledning
- Patientbrochurer
- Patientadvarselkort

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal aftale indhold og format af uddannelsesmateriale samt en kommunikationsplan med de nationale kompetente myndigheder i hver medlemsstat før distribution på dennes område.

Ordinationsvejledningen skal indeholde følgende hovedelementer:

Korrekt valg af patienter

- Lojuxta er kun indiceret til anvendelse hos voksne patienter med HoFH
- Lojuxtas sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt
- Behandlingen med Lojuxta bør indledes og overvåges af en læge med erfaring i behandling af forstyrrelser i blodlipiderne
- Angivelse af, at Lojuxta var teratogent i ikke-kliniske undersøgelser, og at kvinder i den fødedygtige alder ikke må være gravide og skal anvende effektiv antikonception, før behandlingen initieres.

Gastrointestinale effekter

- Information om uønskede effekter, herunder diarré, kvalme, flatulens, abdominalsmerter eller abdominalt ubehag, abdominal distension, opkastning, dyspepsi, eruktation og nedsat appetit.
- Kontraindikation for anvendelse hos patienter med kendt betydningsfuld eller kronisk tarmsygdom såsom inflammatorisk tarmsygdom eller malabsorption.
- Anvisninger for gradvis dosisøkning af Lojuxta for at forbedre tolerabiliteten af lægemidlet
- Anvisninger til patienterne om:
 - Nødvendigheden af fedtfattig diæt (dvs. patienterne skal følge en diæt med mindre end 20 % af kalorieindholdet fra fedtstof).
 - Tidspunktet for indtagelsen af lægemidlet (Lojuxta skal tages på tom mave mindst to timer efter aftensmåltidet).
 - Nødvendigheden af at tage kosttilskud (dvs. 400 IE vitamin E, cirka 200 mg linolsyre, 110 mg eicosapentaensyre (EPA), 210 mg alfa-linoleninsyre (ALA) og 80 mg docosahexaensyre (DHA) dagligt).

Hepatiske hændelser relateret til forhøjede aminotransferaser og progressiv leversygdom

- Information om kontraindikationen hos patienter med præeksisterende moderat eller svær leverfunktionsnedsættelse/leversygdom, herunder ved prøver, der viser persisterende unormal leverfunktion af ukendt årsag
- Information om de kliniske fund i udviklingsfasen (forhøjede leverenzymmer og steatose) hos personer, der blev behandlet med Lojuxta
- Anvisning om forsigtighed ved anvendelse af Lojuxta sammen med andre hepatotoksiske lægemidler og om at overveje hyppigere overvågning af leverrelaterede prøver
- Anvisning til patienterne om risikoen ved samtidig alkoholindtagelse
- Anvisning om overvågning af leverfunktionen (bestemmelse af leverenzymmer og totalbilirubin) før og efter behandlingen med Lojuxta og rutinemæssig screening for steatohepatitis og hepatisk fibrose, herunder konkrete detaljer om en screeningstest ved baseline og årligt som følger:
 - Skanning for vævselasticitet, f.eks. Fibroscan, acoustic radiation force impulse (ARFI) eller magnetisk resonans (MR)-elastografi
 - Bestemmelse af biomarkører og/eller scoretildeling. Denne skal omfatte mindst én markør i hver af følgende kategorier:
 - Gamma-GT og serumalbumin (leverskade)
 - Højfølsom bestemmelse af C-reaktivt protein (hs-CRP), sænkingsreaktion (ESR), CK-18 Fragment, NashTest (leverinflammation)
 - Udvidet leverfibrosepanel (ELF), Fibrometer, ASAT/ALAT-forhold, Fib-4-score, Fibrotest (leverfibrose)

Anvendelse hos fødedygtige kvinder

- Lomitapid viste sig at være teratogent i ikke-kliniske undersøgelser og er kontraindiceret hos kvinder, som er eller kan blive gravide. Kvinder, som bliver gravide, bør rådgives og henvises til en ekspert i teratologi
- Før initiering af behandling af kvinder i den fødedygtige alder:
 - Graviditet skal udelukkes
 - Fyldestgørende rådgivning om effektiv antikonceptionsmetode skal gives, og effektiv

antikonception tages i brug

- Advarsel om muligheden for nedsat virkning af orale antikonceptionsmidler som følge af diarré eller opkastning og nødvendigheden af supplerende antikonception indtil 7 dage efter at symptomerne er svundet.
- Kvindelige patienter skal straks informere lægen, hvis de har mistanke om at være gravide

Lægemedelinteraktioner

- Information om interaktioner med CYP3A4-hæmmere og -induktorer, kumarin-antikoagulantia, statiner, P-gp-substrater, orale antikonceptionsmidler, galdehyresekvestranter og grapefrugtjuice.
- Vigtigheden af tilskud af fedtsyrer og opløselige vitaminer.
- Overholdelsen af tilskudsregimet bør verificeres ved regelmæssige planlagte besøg, og vigtigheden heraf bør understreges.

Oplysningsmateriale til patienter

Oplysning om, at informationsmaterialet til patienterne i de ordinerende lægers informationspakke kan anvendes til patientrådgivning.

Der skal udleveres en kopi af patientbrochuren og patientadvarselkortet til alle patienter ved initiering af behandlingen med Lojuxta.

Patienterne skal informeres om nødvendigheden af at have patientadvarselkortet på sig og vise det til alle læger, som behandler dem.

Lomitapid Observational Worldwide Evaluation Registry

Information om eksistensen og vigtigheden af dette register, hvis formål er systematisk indsamling af information om sikkerheds- og virkningsmæssige resultater for patienter, der behandles med lomitapid.

De ordinerende læger opfordres til at indføre alle patienter, der behandles med Lojuxta, i et globalt register.

Patientbrochure

Patientbrochuren skal indeholde følgende hovedelementer:

- Indtagelse af Lojuxta skal undgås ved leverproblemer eller unormale leverprøver af ukendt årsag
- Information om, at Lojuxta kan forårsage leverproblemer
- Nødvendigheden af at oplyse lægen om eventuelle tidligere leverproblemer
- Nødvendigheden af at oplyse deres læge om al anden medicin, de tager, da der kræves særlig forsigtighed ved samtidig brug af andre lægemidler, der kan medføre leverproblemer
- Symptomer på leversygdom, som patienten bør søge læge for
- En forklaring af de typer prøver, der er nødvendige (skanning og blodprøver) til kontrol af leverfunktionen, og vigtigheden af, at de udføres regelmæssigt
- Information om, at Lojuxta var teratogent i de ikke-kliniske undersøgelser og ikke må anvendes under graviditet eller af patienter, der planlægger at blive gravide
- Kvinder i den fødedygtige alder skal bruge tilstrækkelig antikonception og straks informere lægen, hvis de har mistanke om at være gravide
- Lojuxta kan forårsage diarré og opkastning, og i så fald skal patienter, der får orale antikonceptionsmidler, anvende supplerende antikonception i syv dage efter at symptomerne er svundet
- Information om interaktioner med CYP3A4-hæmmere og -induktorer, kumarin-antikoagulantia, statiner, P-gp-substrater, orale antikonceptionsmidler og galdehyresekvestranter
- Nødvendigheden af at undgå alkohol
- Nødvendigheden af at undgå grapefrugtjuice
- Vigtigheden af tilskud af fedtsyrer og fedtopløselige vitaminer (vitamin E)
- Information om vigtigheden af at følge en fedtfattig diæt (en diæt med mindre end 20 % af kalorieindholdet fra fedtstof)
- Information om, at Lojuxta skal tages ved sengetid med vand mindst to timer efter aftensmåltidet og

uden fødeindtagelse

- Information om eksistensen og vigtigheden af Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry, der systematisk indsamler oplysninger om sikkerheds- og virkningsmæssige udfald for patienter, der behandles med lomitapid

Patientadvarselkort

Formålet med patientadvarselkortet er at informere sundhedspersonale om potentielle lægemiddelinteraktioner, før der ordineres yderligere medicin. Patienterne skal have at vide, at de skal have kortet på sig og vise det til alle læger, der behandler dem.

Kortet skal indeholde information om interaktioner med:

- CYP 3A4-hæmmere
- CYP 3A4-induktorer
- kumarin-antikoagulantia
- statiner
- P-gp-substrater
- østrogenholdige orale antikonceptionsmidler

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltning:

Beskrivelse	Tidsfrist
CAPTURE-studiet – lomitapids virkning på atherosclerose i carotis og aorta hos patienter, der får lomitapid som normal behandling. Ansøgeren skal gennemføre en klinisk undersøgelse med fyldestgørende surrogat-endepunkter for vaskulære udfald ved anvendelse af scanningsteknikker til overvågning af den vaskulære funktion og sygdommens stabilisering og/eller regression.	Den endelige undersøgelsesrapport skal forelægges senest den 31. december 2021.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en godkendelse under særlige omstændigheder, og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger/tiltag:

Beskrivelse	Tidsfrist
<p>LOWER-register – langsigtet prospektiv observationsundersøgelse til systematisk indsamling af oplysninger om sikkerhed og effekt hos patienter, der behandles med lomitapid.</p> <p>PER – graviditetseksponeringsregister – til evaluering af forekomst og udfald af graviditet hos kvinder i den fertile alder, der behandles med lomitapid, og som beslutter at fortsætte graviditeten efter rådgivning fra en teratolog.</p> <p>Ansøgerne skal tilrettelægge en langsigtet prospektiv observationsundersøgelse til systematisk indsamling af oplysninger om sikkerheds- og virkningsmæssige udfald hos patienter, der behandles med lomitapid.</p> <p>Undersøgelsens formål er:</p> <ul style="list-style-type: none"> • At evaluere forekomsten af følgende hos patienter, der behandles med lomitapid: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hepatiske hændelser ○ Gastrointestinale hændelser ○ Tyndtarmstumorer, levertumorer, kolorektale tumorer og pankreastumorer ○ Hændelser forbundet med koagulopati ○ Alvorlige, uønskede kardiovaskulære hændelser (mace) ○ dødsfald med angivelse af dødsårsag • At vurdere forekomst og udfald af graviditet hos kvinder i den fødedygtige alder, som er behandlet med lomitapid og beslutter at fortsætte graviditeten efter rådgivning fra læge med erfaring i teratologi • At vurdere lomitapids langsigtede virkning til opretholdelse af kontrollen med serumlipidniveaue i klinisk praksis • At vurdere, om de læger, der ordinerer lomitapid, følger anbefalingerne for screening og overvågning i produktinformationen og uddannelses materialet 	<p>Der indsendes årlige rapporter på tidspunktet for den årlige revurdering</p>

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

KARTON OG FLASKE (5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg og 60 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lojuxta, kapsler, hårde, 5 mg
Lojuxta, kapsler, hårde, 10 mg
Lojuxta, kapsler, hårde, 20 mg
Lojuxta, kapsler, hårde, 30 mg
Lojuxta, kapsler, hårde, 40 mg
Lojuxta, kapsler, hårde, 60 mg

lomitapid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder lomitapidmesylat svarende til 5 mg lomitapid.
Hver hård kapsel indeholder lomitapidmesylat svarende til 10 mg lomitapid.
Hver hård kapsel indeholder lomitapidmesylat svarende til 20 mg lomitapid.
Hver hård kapsel indeholder lomitapidmesylat svarende til 30 mg lomitapid.
Hver hård kapsel indeholder lomitapidmesylat svarende til 40 mg lomitapid.
Hver hård kapsel indeholder lomitapidmesylat svarende til 60 mg lomitapid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Yderligere oplysninger herom fremgår af indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 kapsler, hårde

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Hold flasken tæt lukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

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

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Lojuxta, kapsler, hårde, 5 mg
Lojuxta, kapsler, hårde, 10 mg
Lojuxta, kapsler, hårde, 20 mg
lomitapid

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lojuxta
3. Sådan skal du tage Lojuxta
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Lojuxta indeholder det aktive stof lomitapid. Lomitapid er et "lipidmodificerende middel", der virker ved at blokere virkningen af "mikrosomt triglyceridtransferprotein". Dette protein findes i cellerne i leveren og tarmene, hvor det medvirker til at samle fedtstoffer til større partikler, der derefter frigives til blodbanen. Lojuxta blokerer dette protein og nedsætter derved indholdet af fedtstoffer og kolesterol (lipider) i blodet.

Lojuxta anvendes til behandling af voksne patienter med meget højt kolesterol, der skyldes en arvelig sygdom (homozygot familiær hyperkolesterolemie eller HoFH). Den arves typisk fra både faderen og moderen, som ligeledes har arvet et højt kolesterolindhold fra deres forældre. Patientens niveau af "skadeligt" kolesterol er meget højt fra en meget tidlig alder. Det "skadelige" kolesterol kan i en tidlig alder medføre hjerteanfald, slagtilfælde eller andre hændelser. Lojuxta anvendes sammen med fedtfattig diæt og anden lipidsænkende behandling til at nedsætte kolesterolniveauet.

Lojuxta kan nedsætte blodets indhold af:

- LDL-kolesterol (Low Density Lipoprotein) ("skadeligt" kolesterol)
- total kolesterol
- apolipoprotein-B, et protein, der transporterer "skadeligt kolesterol" i blodet
- triglycerider (fedt, der transporteres i blodet)

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lojuxta

Tag ikke Lojuxta:

- hvis du er allergisk over for lomitapid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Lojuxta (angivet i afsnit 6)
- hvis du har leverproblemer eller af ukendt årsag har unormale leverprøver
- hvis du har tarmproblemer eller ikke kan optage føde fra tarmen
- hvis du dagligt tager mere end 40 mg simvastatin (et andet kolesterolsænkende lægemiddel)
- hvis du får nogen af følgende lægemidler, som påvirker nedbrydningen af lomitapid i kroppen:
 - itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol (mod svampeinfektioner)
 - telithromycin, clarithromycin, erythromycin (mod bakterieinfektioner)
 - indinavir, nelfinavir, saquinavir (mod hiv-infektion)
 - diltiazem, verapamil (mod højt blodtryk eller angina) og dronedaron (til regulering af hjerterytmen)
- hvis du er gravid, planlægger at blive gravid eller har mistanke om, at du er gravid (se afsnit 2 under "Graviditet og amning").

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Lojuxta:

- hvis du har leverproblemer, herunder leverproblemer, når du får andre lægemidler. Disse kapsler kan medføre bivirkninger, som også kan være tegn på leverproblemer. Sådanne bivirkninger er anført i afsnit 4, og du skal **straks sige det til lægen**, hvis du får nogen af disse tegn og symptomer, da de kan skyldes leverskade. Lægen vil tage en blodprøve til kontrol af leveren, før du begynder at tage kapslerne, hver gang din dosis bliver sat op, samt regelmæssigt under behandlingen. Disse blodprøver skal gøre det muligt for lægen at tilpasse din dosis. Hvis blodprøverne viser, at der er leverproblemer, vil lægen muligvis sætte din dosis ned eller stoppe behandlingen.

Du kan i nogle tilfælde opleve væsketab/dehydrering, f.eks. i tilfælde af opkastning, kvalme og diarré. Det er vigtigt at undgå dehydrering ved at drikke tilstrækkeligt med væske (se afsnit 4).

Børn og unge

Der er ikke udført undersøgelser hos børn og unge under 18 år. Det frarådes derfor at anvende dette lægemiddel til børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Lojuxta

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Andre lægemidler kan ændre den måde, som Lojuxta virker på. Tag ikke nogen af følgende lægemidler, når du får Lojuxta:

- visse lægemidler mod infektioner med bakterier, svampe eller hiv (se afsnit 2 under "Tag ikke Lojuxta")
- visse lægemidler mod højt blodtryk eller angina eller til regulering af hjerterytmen (se afsnit 2 under "Tag ikke Lojuxta")

Du skal også fortælle det til lægen eller på apoteket, hvis du tager nogen af følgende lægemidler, da det kan være nødvendigt at ændre din dosis af Lojuxta:

- kolesterolsænkende lægemidler (f.eks. atorvastatin)
- kombinerede orale svangerskabsforebyggende midler (f.eks. ethinylestradiol, norgestimat)
- glukokortikoider (f.eks. beclometason, prednisolon), som er steroide lægemidler, der anvendes til behandling af inflammation ved tilstande såsom svær astma og arthritis
- lægemidler til behandling af kræft (f.eks. bicalutamid, lapatinib, methotrexat, nilotinib, pazopanib, tamoxifen) eller kvalmestillende midler ved kræftbehandling (f.eks. fosaprepitant)

- immunundertrykkende lægemidler (f.eks. ciclosporin, tacrolimus)
- lægemidler til behandling af bakterie- og svampeinfektioner (f.eks. nafcillin, azithromycin, roxithromycin, clotrimazol)
- lægemidler til behandling og forebyggelse af blodpropper (f.eks. cilostazol, ticagrelor)
- lægemidler til behandling af angina (brystsmerter fra hjertet) (f.eks. ranolazin)
- lægemidler mod forhøjet blodtryk (f.eks. amlodipin, lacidipin)
- lægemidler til regulering af hjerterytmen (f.eks. amiodaron)
- lægemidler til behandling af epilepsi (f.eks. phenobarbital, carbamazepin, fenytoin)
- lægemidler til behandling af sukkersyge (f.eks. pioglitazon, linagliptin)
- lægemidler til behandling af tuberkulose (f.eks. isoniazid, rifampicin)
- tetracyklin-antibiotika til behandling af infektioner såsom urinvejsinfektion
- lægemidler til behandling af angsttilstande og depression (f.eks. alprazolam, fluoxetin, fluvoxamin)
- lægemidler mod for megen mavesyre (f.eks. ranitidin, cimetidin)
- aminoglutethimid (lægemiddel til behandling af Cushings syndrom)
- lægemidler til behandling af svær acne (f.eks. isotretinoin)
- paracetamol (smertestillende)
- lægemidler til behandling af cystisk fibrose (f.eks. ivacaftor)
- lægemidler til behandling af ufrivillig vandladning (f.eks. propiverin)
- lægemidler til behandling af for lavt natriumindhold i blodet (f.eks. tolvaptan)
- lægemidler til behandling af udtalt søvnighed i dagtimerne (f.eks. modafinil)
- visse plantelægemidler:
 - Perikum (mod depression)
 - Ginkgo (til styrkelse af hukommelsen)
 - Guldsegl (mod inflammation og infektion)

Lojuxta kan påvirke den måde, andre lægemidler virker på. Sig det til lægen eller på apoteket, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:

- orale svangerskabsforebyggende midler (se afsnit 2 under ”Graviditet og amning”)
- andre kolesterolsænkende lægemidler såsom:
 - statiner, f.eks. simvastatin. Risikoen for leverskade er øget, når Lojuxta anvendes sammen med statiner. Muskelømhed og muskelsmerter (myalgi) eller muskelsvaghed (myopati) kan også indtræde. **Kontakt straks lægen, hvis du får muskelømhed, muskelsmerter eller muskelsvaghed uden tilsyneladende årsag.** Du bør ikke tage mere end 40 mg simvastatin, når du bruger Lojuxta (se afsnit 2 under “Tag ikke Lojuxta”)
- kumarin-antikoagulantia (blodfortyndende lægemidler, f.eks. warfarin)
- lægemidler til behandling af kræft (f.eks. everolimus, imatinib, lapatinib, nilotinib og topotecan)
- immunundertrykkende lægemidler (f.eks. sirolimus)
- lægemidler til behandling af hiv (f.eks. maraviroc)
- lægemidler til behandling og forebyggelse af blodpropper (f.eks. dabigatranetexilat)
- lægemidler til behandling af angina (brystsmerter fra hjertet) (f.eks. ranolazin)
- lægemidler mod forhøjet blodtryk (f.eks. talinolol, aliskiren, ambrisentan)
- lægemidler til regulering af hjerterytmen (f.eks. digoxin)
- lægemidler til behandling af sukkersyge (f.eks. saxagliptin, sitagliptin)
- lægemidler til behandling af urinsur gigt (podagra) (f.eks. colchicin)
- lægemidler til behandling af lavt natriumindhold i blodet (f.eks. tolvaptan)
- antihistaminer, som er lægemidler til behandling af høfeber (f.eks. fexofenadin)

Brug af Lojuxta sammen med mad, drikke og alkohol

- Drik ikke nogen form for grapefrugtjuice.
- Alkoholindtagelse under behandling med Lojuxta frarådes.
- Det kan være nødvendigt at tilpasse din dosis af Lojuxta, hvis du indtager pebermynteolie eller bitre appelsiner (pomerans).
- For at mindske risikoen for problemer med maven skal du holde en fedtfattig diæt, mens du tager dette lægemiddel. Få råd fra en diætist om, hvad du kan spise, mens du tager Lojuxta.

Graviditet og amning

Tag ikke dette lægemiddel, hvis du er gravid, planlægger at blive gravid eller har mistanke om, at du er gravid, da der er risiko for, at det kan skade det ufødte barn. Hvis du bliver gravid, mens du tager dette lægemiddel, skal du straks kontakte lægen og holde op med at tage kapslerne.

Graviditet

- Før påbegyndelse af behandlingen skal du sikre dig, at du ikke er gravid, og du skal bruge effektiv svangerskabsforebyggelse efter lægens råd. Hvis du bruger p-piller og får en episode med diarré eller opkastning af mere end 2 dages varighed, skal du bruge anden svangerskabsforebyggelse (f.eks. kondomer eller pessar) i 7 dage, efter at symptomerne er svundet.
- Hvis du efter at have påbegyndt behandling med Lojuxta beslutter, at du gerne vil være gravid, skal du sige det til lægen, da din behandling skal ændres.

Amning

- Det vides ikke, om Lojuxta går over i modermælken. Sig det til lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme. Lægen vil muligvis bede dig holde op med at tage Lojuxta eller holde op med at amme.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Lojuxta kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis du føler dig svimmel under behandlingen, skal du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før du får det bedre.

Lojuxta indeholder lactose.

Hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter, skal du kontakte lægen, før du tager Lojuxta.

3. Sådan skal du tage Lojuxta

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Kapslerne skal ordineres af en læge, som har erfaring med behandling af forstyrrelser i blodlipiderne, og som også skal kontrollere dig regelmæssigt.

Den anbefalede startdosis er en 5 mg kapsel dagligt. Dosen kan af din læge efterhånden langsomt sættes op til højst 60 mg dagligt. Lægen skal rådgive dig om:

- hvilken dosis du skal tage, og hvor længe
- hvornår din dosis skal sættes op eller ned

Du skal ikke på egen hånd ændre din dosis.

- Tag Lojuxta ved sengetid med et glas vand mindst 2 timer efter aftensmåltidet (se afsnit 2 under "Brug af Lojuxta sammen med mad, drikke og alkohol").
- Tag ikke Lojuxta sammen med et måltid, da det kan give maveproblemer.
- Hvis du tager anden medicin, der sænker kolesterol ved at binde galdesyrene, såsom colesvelam eller colestyramin, skal du tage den medicin, der binder galdesyrene, mindst **4 timer før eller 4 timer efter** at du tager Lojuxta.

Da Lojuxta kan påvirke virkningen af andre lægemidler og andre lægemidler kan påvirke Lojuxta, vil lægen eventuelt ændre tidspunktet for indtagelse af din medicin. Alternativt kan lægen nedsætte din dosis af Lojuxta. Fortæl lægen om enhver ændring i de lægemidler, du tager.

Du skal også dagligt have tilskud af vitamin E og essentielle fedtsyrer (omega-3 og omega-6), mens du tager dette lægemiddel. Den dosis, du normalt skal have, er angivet nedenfor. Spørg lægen eller diætisten om, hvorfra du kan skaffe disse kosttilskud. Se afsnit 2 under ”Brug af Lojuxta sammen med mad, drikke og alkohol”.

Daglig dosis	
Vitamin E	400 IE*
Omega-3	Cirka
EPA	110 mg*
DHA	80 mg
ALA	210 mg
Omega-6	
Linolsyre	200 mg

* IE – internationale enheder, mg - milligram

Hvis du har taget for meget Lojuxta

Kontakt straks lægen eller apoteket.

Hvis du har glemt at tage Lojuxta

Tag den næste dosis til sædvanlig tid næste dag. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Lojuxta

Hvis du holder op med at tage Lojuxta, kan dit kolesteroltal stige igen. Kontakt lægen, før du holder op med at bruge dette lægemiddel.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger:

- der er ofte blevet indberettet om prøver, der viser unormal leverfunktion (forekommer hos op til 1 ud af 10 behandlede) Tegn og symptomer på leverproblemer er følgende:
 - kvalme
 - opkastning
 - mavesmerter
 - muskelømhed eller -smerter
 - feber
 - gulfarvning af huden eller af det hvide i øjnene
 - unormal træthed
 - influenzalignende fornemmelse

Fortæl det straks til lægen, hvis du får nogen af disse symptomer, da lægen muligvis vil stoppe behandlingen.

Følgende bivirkninger er også forekommet:

Meget almindelig (forekommer hos mere end 1 ud af 10 behandlede):

- diarré
- kvalme og opkastning
- mavesmerter, maveubehag eller oppustet mave
- nedsat appetit
- fordøjelsesbesvær
- tarmluft
- forstoppelse
- vægttab

Almindelig (forekommer hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- inflammation af maven og tarmen med diarré og opkastning
- opstød
- bøvsen
- følelse af ikke at være kommet af med afføringen, tvingende afføringstrang
- blødning fra endetarmen eller blod i afføringen
- svimmelhed, hovedpine, migræne
- træthed, manglende energi eller almen svaghed
- forstørret, beskadiget lever eller fedtlever
- lilla misfarvning af huden, massive knopper på huden, udslæt, gule knopper på huden
- ændrede blodkoagulationsprøver
- ændret blodtælling
- fald i blodets indhold af kalium, caroten, vitamin E og vitamin K
- muskeltræknings

Ikke almindelig (forekommer hos op til 1 ud af 100 behandlede):

- influenza eller forkølelse, feber, bihulebetændelse, hoste
- for lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
- dehydrering, mundtørhed
- øget appetit
- brændende eller stikkende fornemmelse fra huden
- hævede øjne
- sår eller ømt punkt i halsen
- blodigt opkast
- tør hud
- blærer
- svedtendens
- smertefulde eller hævede led, smerter i hænder eller fødder
- muskelsmerter
- blod eller protein i urinen
- brystmerter
- ændret gang
- unormal lungefunktionsprøve

Ikke kendt (frekvens kan ikke fastslås ud fra tilgængelige data)

- hårtab (alopeci).
- muskelsmerter (myalgi)
- væsketab, der kan forårsage hovedpine, mundtørhed, svimmelhed, træthed eller bevidstløshed (dehydrering)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar Lojuxta utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten eller kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Lojuxta indeholder:

- Aktivt stof: lomitapid.
Lojuxta 5 mg: Hver hård kapsel indeholder lomitapidmesylat svarende til 5 mg lomitapid.
Lojuxta 10 mg: Hver hård kapsel indeholder lomitapidmesylat svarende til 10 mg lomitapid.
L2ojuxta 20 mg: Hver hård kapsel indeholder lomitapidmesylat svarende til 20 mg lomitapid.
- Øvrige indholdsstoffer: pregelatineret stivelse, natriumstivelsesglycolat (type A), mikrokrySTALLinsk cellulose, lactosemonohydrat, kolloid vandfri silica og magnesiumstearat (vedrørende lactosemonohydrat, se afsnit 2 under "Lojuxta indeholder lactose").

Kapselskal:

- Kapselskallen til 5 og 10 mg kapsler indeholder gelatine, titandioxid (E171) og jernoxid, rød (E172).
- Kapselskallen til 20 mg kapsler indeholder gelatine og titandioxid (E171).
- Alle kapsler er mærket med spiselig sort trykfarve.

Udseende og pakningsstørrelser

- Lojuxta 5 mg har orange overdel og orange underdel, mærket "5 mg" på underdelen og "A733" på overdelen med sort trykfarve.
- Lojuxta 10 mg har orange overdel og hvid underdel, mærket "10 mg" på underdelen og "A733" på overdelen med sort trykfarve.
- Lojuxta 20 mg har hvid overdel og hvid underdel, mærket "20 mg" på underdelen og "A733" på overdelen med sort trykfarve.

Pakningsstørrelser:

28 kapsler

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irland

Fremstiller

HÄLSA Pharma GmbH
Hafenweg 18-20
48155 Münster
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Amryt Pharmaceuticals DAC
Tél/Tel: +800 44 474447
Tél/Tel: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Amryt Pharma Italy SRL
Tel: +800 44 474447
Tel: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Amryt Pharmaceuticals DAC
Tel: +800 44 474447 (freephone)
Tel: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Dette lægemiddel er godkendt under ”særlige vilkår”. Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet, fordi det anvendes til en sjælden sygdom. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det europæiske Lægemiddelagents hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Lojuxta, kapsler, hårde, 30 mg

Lojuxta, kapsler, hårde, 40 mg

Lojuxta, kapsler, hårde, 60 mg

lomitapid

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lojuxta
3. Sådan skal du tage Lojuxta
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Lojuxta indeholder det aktive stof lomitapid. Lomitapid er et "lipidmodificerende middel", der virker ved at blokere virkningen af "mikrosomt triglyceridtransferprotein". Dette protein findes i cellerne i leveren og tarmene, hvor det medvirker til at samle fedtstoffer til større partikler, der derefter frigives til blodbanen. Lojuxta blokerer dette protein og nedsætter derved indholdet af fedtstoffer og kolesterol (lipider) i blodet.

Lojuxta anvendes til behandling af voksne patienter med meget højt kolesterol, der skyldes en arvelig sygdom (homozygot familiær hyperkolesterolemie eller HoFH). Den arves typisk fra både faderen og moderen, som ligeledes har arvet et højt kolesterolindhold fra deres forældre. Patientens niveau af "skadeligt" kolesterol er meget højt fra en meget tidlig alder. Det "skadelige" kolesterol kan i en tidlig alder medføre hjerteanfald, slagtilfælde eller andre hændelser. Lojuxta anvendes sammen med fedtfattig diæt og anden lipidsænkende behandling til at nedsætte kolesterolniveauet.

Lojuxta kan nedsætte blodets indhold af:

- LDL-kolesterol (Low Density Lipoprotein) ("skadeligt" kolesterol)
- totalkolesterol
- apolipoprotein-B, et protein, der transporterer "skadeligt kolesterol" i blodet
- triglycerider (fedt, der transporteres i blodet)

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lojuxta

Tag ikke Lojuxta:

- hvis du er allergisk over for lomitapid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Lojuxta (angivet i afsnit 6)
- hvis du har leverproblemer eller af ukendt årsag har unormale leverprøver
- hvis du har tarmproblemer eller ikke kan optage føde fra tarmen
- hvis du dagligt tager mere end 40 mg simvastatin (et andet kolesterolsænkende lægemiddel)
- hvis du får nogen af følgende lægemidler, som påvirker nedbrydningen af lomitapid i kroppen:
 - itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol (mod svampeinfektioner)
 - telithromycin, clarithromycin, erythromycin (mod bakterieinfektioner)
 - indinavir, nelfinavir, saquinavir (mod hiv-infektion)
 - diltiazem, verapamil (mod højt blodtryk eller angina) og dronedaron (til regulering af hjerterytmen)
- hvis du er gravid, planlægger at blive gravid eller har mistanke om, at du er gravid (se afsnit 2 under "Graviditet og amning").

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Lojuxta:

- hvis du har leverproblemer, herunder leverproblemer, når du får andre lægemidler. Disse kapsler kan medføre bivirkninger, som også kan være tegn på leverproblemer. Sådanne bivirkninger er anført i afsnit 4, og du skal **straks sige det til lægen**, hvis du får nogen af disse tegn og symptomer, da de kan skyldes leverskade. Lægen vil tage en blodprøve til kontrol af leveren, før du begynder at tage kapslerne, hver gang din dosis bliver sat op, samt regelmæssigt under behandlingen. Disse blodprøver skal gøre det muligt for lægen at tilpasse din dosis. Hvis blodprøverne viser, at der er leverproblemer, vil lægen muligvis sætte din dosis ned eller stoppe behandlingen.

Du kan i nogle tilfælde opleve væsketab/dehydrering, f.eks. i tilfælde af opkastning, kvalme og diarré. Det er vigtigt at undgå dehydrering ved at drikke tilstrækkeligt med væske (se afsnit 4).

Børn og unge

Der er ikke udført undersøgelser hos børn og unge under 18 år. Det frarådes derfor at anvende dette lægemiddel til børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Lojuxta

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Andre lægemidler kan ændre den måde, som Lojuxta virker på. Tag ikke nogen af følgende lægemidler, når du får Lojuxta:

- visse lægemidler mod infektioner med bakterier, svampe eller hiv (se afsnit 2 under "Tag ikke Lojuxta")
- visse lægemidler mod højt blodtryk eller angina eller til regulering af hjerterytmen (se afsnit 2 under "Tag ikke Lojuxta")

Du skal også fortælle det til lægen eller på apoteket, hvis du tager nogen af følgende lægemidler, da det kan være nødvendigt at ændre din dosis af Lojuxta:

- kolesterolsænkende lægemidler (f.eks. atorvastatin)
- kombinerede orale svangerskabsforebyggende midler (f.eks. ethinylestradiol, norgestimat)
- glukokortikoider (f.eks. beclometason, prednisolon), som er steroide lægemidler, der anvendes til behandling af inflammation ved tilstande såsom svær astma og arthritis
- lægemidler til behandling af kræft (f.eks. bicalutamid, lapatinib, methotrexat, nilotinib, pazopanib, tamoxifen) eller kvalmestillende midler ved kræftbehandling (f.eks. fosaprepitant)

- immunundertrykkende lægemidler (f.eks. ciclosporin, tacrolimus)
- lægemidler til behandling af bakterie- og svampeinfektioner (f.eks. nafcillin, azithromycin, roxithromycin, clotrimazol)
- lægemidler til behandling og forebyggelse af blodpropper (f.eks. cilostazol, ticagrelor)
- lægemidler til behandling af angina (brystsmerter fra hjertet) (f.eks. ranolazin)
- lægemidler mod forhøjet blodtryk (f.eks. amlodipin, lacidipin)
- lægemidler til regulering af hjerterytmen (f.eks. amiodaron)
- lægemidler til behandling af epilepsi (f.eks. phenobarbital, carbamazepin, fenytoin)
- lægemidler til behandling af sukkersyge (f.eks. pioglitazon, linagliptin)
- lægemidler til behandling af tuberkulose (f.eks. isoniazid, rifampicin)
- tetracyklin-antibiotika til behandling af infektioner såsom urinvejsinfektion
- lægemidler til behandling af angsttilstande og depression (f.eks. alprazolam, fluoxetin, fluvoxamin)
- lægemidler mod for megen mavesyre (f.eks. ranitidin, cimetidin)
- aminoglutethimid (lægemiddel til behandling af Cushings syndrom)
- lægemidler til behandling af svær acne (f.eks. isotretinoin)
- paracetamol (smertestillende)
- lægemidler til behandling af cystisk fibrose (f.eks. ivacaftor)
- lægemidler til behandling af ufrivillig vandladning (f.eks. propiverin)
- lægemidler til behandling af for lavt natriumindhold i blodet (f.eks. tolvaptan)
- lægemidler til behandling af udtalt søvnighed i dagtimerne (f.eks. modafinil)
- visse plantelægemidler:
 - Perikum (mod depression)
 - Ginkgo (til styrkelse af hukommelsen)
 - Guldsegl (mod inflammation og infektion)

Lojuxta kan påvirke den måde, andre lægemidler virker på. Sig det til lægen eller på apoteket, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:

- orale svangerskabsforebyggende midler (se afsnit 2 under ”Graviditet og amning”)
- andre kolesterolsænkende lægemidler såsom:
 - statiner, f.eks. simvastatin. Risikoen for leverskade er øget, når Lojuxta anvendes sammen med statiner. Muskelømhed og muskelsmerter (myalgi) eller muskelsvaghed (myopati) kan også indtræde. **Kontakt straks lægen, hvis du får muskelømhed, muskelsmerter eller muskelsvaghed uden tilsyneladende årsag.** Du bør ikke tage mere end 40 mg simvastatin, når du bruger Lojuxta (se afsnit 2 under “Tag ikke Lojuxta”)
- kumarin-antikoagulantia (blodfortyndende lægemidler, f.eks. warfarin)
- lægemidler til behandling af kræft (f.eks. everolimus, imatinib, lapatinib, nilotinib og topotecan)
- immunundertrykkende lægemidler (f.eks. sirolimus)
- lægemidler til behandling af hiv (f.eks. maraviroc)
- lægemidler til behandling og forebyggelse af blodpropper (f.eks. dabigatranetexilat)
- lægemidler til behandling af angina (brystsmerter fra hjertet) (f.eks. ranolazin)
- lægemidler mod forhøjet blodtryk (f.eks. talinolol, aliskiren, ambrisentan)
- lægemidler til regulering af hjerterytmen (f.eks. digoxin)
- lægemidler til behandling af sukkersyge (f.eks. saxagliptin, sitagliptin)
- lægemidler til behandling af urinsur gigt (podagra) (f.eks. colchicin)
- lægemidler til behandling af lavt natriumindhold i blodet (f.eks. tolvaptan)
- antihistaminer, som er lægemidler til behandling af høfeber (f.eks. fexofenadin)

Brug af Lojuxta sammen med mad, drikke og alkohol

- Drik ikke nogen form for grapefrugtjuice.
- Alkoholindtagelse under behandling med Lojuxta frarådes.
- Det kan være nødvendigt at tilpasse din dosis af Lojuxta, hvis du indtager pebermynteolie eller bitre appelsiner (pomerans).
- For at mindske risikoen for problemer med maven skal du holde en fedtfattig diæt, mens du tager dette lægemiddel. Få råd fra en diætist om, hvad du kan spise, mens du tager Lojuxta.

Graviditet og amning

Tag ikke dette lægemiddel, hvis du er gravid, planlægger at blive gravid eller har mistanke om, at du er gravid, da der er risiko for, at det kan skade det ufødte barn. Hvis du bliver gravid, mens du tager dette lægemiddel, skal du straks kontakte lægen og holde op med at tage kapslerne.

Graviditet

- Før påbegyndelse af behandlingen skal du sikre dig, at du ikke er gravid, og du skal bruge effektiv svangerskabsforebyggelse efter lægens råd. Hvis du bruger p-piller og får en episode med diarré eller opkastning af mere end 2 dages varighed, skal du bruge anden svangerskabsforebyggelse (f.eks. kondomer eller pessar) i 7 dage, efter at symptomerne er svundet.
- Hvis du efter at have påbegyndt behandling med Lojuxta beslutter, at du gerne vil være gravid, skal du sige det til lægen, da din behandling skal ændres.

Amning

- Det vides ikke, om Lojuxta går over i modermælken. Sig det til lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme. Lægen vil muligvis bede dig holde op med at tage Lojuxta eller holde op med at amme.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Lojuxta kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis du føler dig svimmel under behandlingen, skal du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før du får det bedre.

Lojuxta indeholder lactose.

Hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter, skal du kontakte lægen, før du tager Lojuxta.

3. Sådan skal du tage Lojuxta

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Kapslerne skal ordineres af en læge, som har erfaring med behandling af forstyrrelser i blodlipiderne, og som også skal kontrollere dig regelmæssigt.

Den anbefalede startdosis er en 5 mg kapsel dagligt. Dosen kan af din læge efterhånden langsomt sættes op til højst 60 mg dagligt. Lægen skal rådgive dig om:

- hvilken dosis du skal tage, og hvor længe
- hvornår din dosis skal sættes op eller ned

Du skal ikke på egen hånd ændre din dosis.

- Tag Lojuxta ved sengetid med et glas vand mindst 2 timer efter aftensmåltidet (se afsnit 2 under "Brug af Lojuxta sammen med mad, drikke og alkohol").
- Tag ikke Lojuxta sammen med et måltid, da det kan give maveproblemer.
- Hvis du tager anden medicin, der sænker kolesterol ved at binde galdesyrene, såsom colesvelam eller colestyramin, skal du tage den medicin, der binder galdesyrene, mindst **4 timer før eller 4 timer efter** at du tager Lojuxta.

Da Lojuxta kan påvirke virkningen af andre lægemidler og andre lægemidler kan påvirke Lojuxta, vil lægen eventuelt ændre tidspunktet for indtagelse af din medicin. Alternativt kan lægen nedsætte din dosis af Lojuxta. Fortæl lægen om enhver ændring i de lægemidler, du tager.

Du skal også dagligt have tilskud af vitamin E og essentielle fedtsyrer (omega-3 og omega-6), mens du tager dette lægemiddel. Den dosis, du normalt skal have, er angivet nedenfor. Spørg lægen eller diætisten om, hvorfra du kan skaffe disse kosttilskud. Se afsnit 2 under ”Brug af Lojuxta sammen med mad, drikke og alkohol”.

Daglig dosis	
Vitamin E	400 IE*
Omega-3	Cirka
EPA	110 mg*
DHA	80 mg
ALA	210 mg
Omega-6	
Linolsyre	200 mg

* IE – internationale enheder, mg - milligram

Hvis du har taget for meget Lojuxta

Kontakt straks lægen eller apoteket.

Hvis du har glemt at tage Lojuxta

Tag den næste dosis til sædvanlig tid næste dag. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Lojuxta

Hvis du holder op med at tage Lojuxta, kan dit kolesteroltal stige igen. Kontakt lægen, før du holder op med at bruge dette lægemiddel.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger:

- der er ofte blevet indberettet om prøver, der viser unormal leverfunktion (forekommer hos op til 1 ud af 10 behandlede) Tegn og symptomer på leverproblemer er følgende:
 - kvalme
 - opkastning
 - mavesmerter
 - muskelømhed eller -smerter
 - feber
 - gulfarvning af huden eller af det hvide i øjnene
 - unormal træthed
 - influenzalignende fornemmelse

Fortæl det straks til lægen, hvis du får nogen af disse symptomer, da lægen muligvis vil stoppe behandlingen.

Følgende bivirkninger er også forekommet:

Meget almindelig (forekommer hos mere end 1 ud af 10 behandlede):

- diarré
- kvalme og opkastning
- mavesmerter, maveubehag eller oppustet mave
- nedsat appetit
- fordøjelsesbesvær
- tarmluft
- forstoppelse
- vægttab

Almindelig (forekommer hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- inflammation af maven og tarmen med diarré og opkastning
- opstød
- bøvsen
- følelse af ikke at være kommet af med afføringen, tvingende afføringstrang
- blødning fra endetarmen eller blod i afføringen
- svimmelhed, hovedpine, migræne
- træthed, manglende energi eller almen svaghed
- forstørret, beskadiget lever eller fedtlever
- lilla misfarvning af huden, massive knopper på huden, udslæt, gule knopper på huden
- ændrede blodkoagulationsprøver
- ændret blodtælling
- fald i blodets indhold af kalium, caroten, vitamin E og vitamin K
- muskeltræknings

Ikke almindelig (forekommer hos op til 1 ud af 100 behandlede):

- influenza eller forkølelse, feber, bihulebetændelse, hoste
- for lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
- dehydrering, mundtørhed
- øget appetit
- brændende eller stikkende fornemmelse fra huden
- hævede øjne
- sår eller ømt punkt i halsen
- blodigt opkast
- tør hud
- blærer
- svedtendens
- smertefulde eller hævede led, smerter i hænder eller fødder
- muskelsmerter
- blod eller protein i urinen
- brystmerter
- ændret gang
- unormal lungefunktionsprøve

Ikke kendt (frekvens kan ikke fastslås ud fra tilgængelige data)

- hårtab (alopeci).
- muskelsmerter (myalgi)
- væsketab, der kan forårsage hovedpine, mundtørhed, svimmelhed, træthed eller bevidstløshed (dehydrering)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar Lojuxta utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten eller kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Lojuxta indeholder:

- Aktivt stof: lomitapid.
Lojuxta 30 mg: Hver hård kapsel indeholder lomitapidmesylat svarende til 30 mg lomitapid.
Lojuxta 40 mg: Hver hård kapsel indeholder lomitapidmesylat svarende til 40 mg lomitapid.
Lojuxta 60 mg: Hver hård kapsel indeholder lomitapidmesylat svarende til 60 mg lomitapid.
- Øvrige indholdsstoffer: pregelatineret stivelse, natriumstivelsesglycolat (type A), mikrokrySTALLinsk cellulose, lactosemonohydrat, kolloid vandfri silica og magnesiumstearat (vedrørende lactosemonohydrat, se afsnit 2 under "Lojuxta indeholder lactose").

Kapselskal:

- Kapselskallen til 30 mg kapsler indeholder gelatine, titandioxid (E171), jernoxid, rød (E172) og jernoxid, gul (E172).
- Kapselskallen til 40 mg kapsler indeholder gelatine, titandioxid (E171) og jernoxid, gul (E172).
- Kapselskallen til 60 mg kapsler indeholder gelatine, titandioxid (E171) og jernoxid, gul (E172)
- Alle kapsler er mærket med spiselig sort trykfarve.

Udseende og pakningsstørrelser

- Lojuxta 30 mg har orange overdel og gul underdel, mærket "30 mg" på underdelen og "A733" på overdelen med sort trykfarve.
- Lojuxta 40 mg har gul overdel og hvid underdel, mærket "40 mg" på underdelen og "A733" på overdelen med sort trykfarve.
- Lojuxta 60 mg har gul overdel og gul underdel, mærket "60 mg" på underdelen og "A733" på overdelen med sort trykfarve.

Pakningsstørrelser:
28 kapsler

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irland

Fremstiller

HÄLSA Pharma GmbH
Hafenweg 18-20
48155 Münster
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Amryt Pharmaceuticals DAC
Tél/Tel: +800 44 474447
Tél/Tel: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Amryt Pharma Italy SRL
Tel: +800 44 474447
Tel: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Amryt Pharmaceuticals DAC
Tel: +800 44 474447 (freephone)
Tel: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Dette lægemiddel er godkendt under ”særlige vilkår”. Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet, fordi det anvendes til en sjælden sygdom. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.