

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Lojuxta 5 mg tvrde kapsule  
Lojuxta 10 mg tvrde kapsule  
Lojuxta 20 mg tvrde kapsule  
Lojuxta 30 mg tvrde kapsule  
Lojuxta 40 mg tvrde kapsule  
Lojuxta 60 mg tvrde kapsule

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Lojuxta 5 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži lomitapidmesilat koji odgovara 5 mg lomitapida.

#### *Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna tvrda kapsula sadrži 70,12 mg laktoze (u obliku hidrata) (vidjeti dio 4.4).

### Lojuxta 10 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži lomitapidmesilat koji odgovara 10 mg lomitapida.

#### *Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna tvrda kapsula sadrži 140,23 mg laktoze (u obliku hidrata) (vidjeti dio 4.4).

### Lojuxta 20 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži lomitapidmesilat koji odgovara 20 mg lomitapida.

#### *Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna tvrda kapsula sadrži 129,89 mg laktoze (u obliku hidrata) (vidjeti dio 4.4).

### Lojuxta 30 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži lomitapidmesilat koji odgovara 30 mg lomitapida.

#### *Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna tvrda kapsula sadrži 194,84 mg laktoze (u obliku hidrata) (vidjeti dio 4.4).

### Lojuxta 40 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži lomitapidmesilat koji odgovara 40 mg lomitapida.

#### *Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna tvrda kapsula sadrži 259,79 mg laktoze (u obliku hidrata) (vidjeti dio 4.4).

### Lojuxta 60 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži lomitapidmesilat koji odgovara 60 mg lomitapida.

#### *Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna tvrda kapsula sadrži 389,68 mg laktoze (u obliku hidrata) (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tvrda kapsula.

#### Lojuxta 5 mg tvrde kapsule

Tvrda kapsula veličine 19,4 mm sastoji se od narančaste kapice i narančastog tijela, s otisnutim oznakama crnom tintom „5 mg“ na tijelu i „A733“ na kapici.

#### Lojuxta 10 mg tvrde kapsule

Tvrda kapsula veličine 19,4 mm sastoji se od narančaste kapice i bijelog tijela s, s otisnutim oznakama crnom tintom „10 mg“ na tijelu i „A733“ na kapici.

#### Lojuxta 20 mg tvrde kapsule

Tvrda kapsula veličine 19,4 mm sastoji se od bijele kapice i bijelog tijela, s otisnutim oznakama crnom tintom „20 mg“ na tijelu i „A733“ na kapici.

#### Lojuxta 30 mg tvrde kapsule

Tvrda kapsula veličine 21,6 mm sastoji se od narančaste kapice i žutog tijela, s otisnutim oznakama crnom tintom „30 mg“ na tijelu i „A733“ na kapici.

#### Lojuxta 40 mg tvrde kapsule

Tvrda kapsula veličine 23,4 mm sastoji se od žute kapice i bijelog tijela, s otisnutim oznakama crnom tintom „40 mg“ na tijelu i „A733“ na kapici.

#### Lojuxta 60 mg tvrde kapsule

Tvrda kapsula veličine 23,4 mm sastoji se od žute kapice i žutog tijela, s otisnutim oznakama crnom tintom „60 mg“ na tijelu i „A733“ na kapici.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1 Terapijske indikacije**

Lojuxta je indicirana kao dodatak prehrani s malim udjelom masti i drugim lijekovima za snižavanje lipida u odraslih bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (HoFH), s aferezom lipoproteina niske gustoće (LDL) ili bez nje.

Potrebno je genetički utvrditi postojanje HoFH-a kad god je to moguće. Moraju se isključiti drugi oblici primarne hiperlipoproteinemije kao i sekundarni uzroci hiperkolesterolemije (npr. nefrotski sindrom, hipotireoidizam).

#### **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje lijekom Lojuxta treba započeti i pratiti liječnik s iskustvom u liječenju poremećaja metabolizma lipida.

##### Doziranje

Preporučena početna doza iznosi 5 mg jedanput na dan. Nakon 2 tjedna dozu se može povećati na 10 mg, na temelju prihvatljive neškodljivosti i podnošljivosti, a zatim u intervalima od najmanje 4 tjedna povećati na 20 mg, 40 mg i na maksimalnu preporučljivu dozu od 60 mg (vidjeti dio 4.8).

Dozu treba povećavati postupno kako bi se minimizirale incidencija i težina gastrointestinalnih nuspojava i porast aminotransferaza.

Primjena s hranom može povećati izloženost lomitapidu. Lomitapid treba uzeti na prazan želudac, barem 2 sata nakon večernjeg obroka jer masnoće iz nedavnog obroka mogu negativno utjecati na gastrointestinalnu podnošljivost.

Pojava i težina gastrointestinalnih nuspojava povezanih s primjenom Lojuxte smanjuju se uz dijetu s malim udjelom masti. Prije početka liječenja bolesnici se trebaju pridržavati dijetae pri kojoj se iz masti zadovoljava manje od 20% energijskih potreba i takvu dijetu trebaju nastaviti tijekom liječenja. Potrebno je savjetovanje o pravilnoj prehrani.

Bolesnici trebaju izbjegavati konzumaciju soka od grejpa (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Kod bolesnika na stabilnoj dozi održavanja Lojuxte koji primaju atorvastatin ili:

- primijenite doze lijekova u razmaku od 12 sati

ILI

- upola smanjite dozu Lojuxte.

Bolesnici koji uzimaju 5 mg trebaju ostati na dozi od 5 mg.

Sukladno odgovoru LDL kolesterola i sigurnosti/podnošljivosti se potom može razmotriti pažljiva titracija doze.

Nakon prekida liječenja atorvastatinom dozu Lojuxte je potrebno postupno povećavati sukladno odgovoru LDL kolesterola i sigurnosti/podnošljivosti.

Kod bolesnika na stabilnoj dozi održavanja Lojuxte koji primaju bilo koji drugi slabi inhibitor CYP3A4, primijenite doze tih lijekova (Lojuxte i slabog inhibitora CYP3A4) u razmaku od 12 sati.

Razmotrite ograničenje maksimalne doze Lojuxte sukladno željenim vrijednostima LDL kolesterola. Budite dodatno oprezni ako uz Lojuxtu primjenjujete više od 1 slabog inhibitora CYP3A4.

U kliničkim ispitivanjima su zabilježene snižene vrijednosti esencijalnih masnih kiselina i vitamina E, tijekom liječenja Lojuxtom. Stoga bolesnici trebaju svaki dan uzimati dodatke prehrani koji sadrže 400 IU vitamina E, približno 200 mg linolne kiseline, 110 mg eikosapentaenske kiseline (EPA), 210 mg alfa linolenske kiseline (ALA) i 80 mg dokosaheksaenske kiseline (DHA).

### Posebne populacije bolesnika

#### *Starija populacija*

Iskustvo s lomitapidom u bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih je ograničeno. Stoga je u tih bolesnika potreban poseban oprez.

Preporučeni režim doziranja uključuje početak liječenja s niskim dozama a zatim pažljivo titriranje prema višim vrijednostima u skladu s individualnom podnošljivošću bolesnika. Nema preporuke za prilagodbu režima doziranja u starijih osoba.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Lomitapid je kontraindiciran u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre uključujući i bolesnike koji imaju abnormalne nalaze jetrenih enzima duže razdoblje a bez poznatog uzroka (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Za bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A) ukupna dnevna doza ne smije prijeći 40 mg.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Za bolesnike s terminalnim stadijem bubrežnog zatajenja koji su na dijalizi ukupna dnevna doza ne smije prijeći 40 mg (vidjeti dio 5.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lomitapida u djece < 18 godina nije ustanovljena pa se stoga u djece ne preporučuje upotreba ovog lijeka. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Peroralna primjena.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre i oni koji imaju abnormalne nalaze jetrenih enzima duže razdoblje a bez poznatog uzroka (vidjeti dio 4.2).
- Bolesnici s poznatom značajnom ili kroničnom bolešću crijeva kao što je upalna bolest crijeva ili malapsorpcija.
- Istodobna primjena simvastatina > 40 mg (vidjeti dio 4.5).
- Istodobna primjena Lojuxte i jakih ili umjerenih inhibitora citokroma P450 (CYP) 3A4 (npr. azoli protiv gljivica kao što su itrakonazol, flukonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol; makrolidni antibiotici kao što su eitromicin ili klaritromicin; ketolidni antibiotici kao što je telitromicin; inhibitori proteaze HIV-a; blokatori kalcijevih kanala diltiazem i verapamil te antiaritmik dronedaron [vidjeti dio 4.5]).
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Abnormalnosti jetrenih enzima i nadzor jetre

Lomitapid može uzrokovati porast vrijednosti jetrenih enzima alanin aminotransferaze [ALT] i aspartat aminotransferaze [AST] te steatozu jetre (masnu jetru) (vidjeti dio 5.1). Nije bilo istodobnih ili kasnijih klinički značajnih povišenja serumskog bilirubina, međunarodnog normaliziranog omjera (INR) ili alkalne fosfataze. Nije poznato u kojoj mjeri steatoza jetre povezana s lomitapidom dovodi do porasta koncentracije aminotransferaza. Promjene jetrenih enzima mogu se javiti u bilo kojem trenutku za vrijeme liječenja, ali se najčešće javljaju tijekom povišenja doze.

Iako nisu zabilježeni slučajevi hepatičke disfunkcije (porast aminotransferaza s povećanjem bilirubina ili produljenim međunarodnim normaliziranim omjerom [INR]) ili zatajenja jetre, postoji zabrinutost da bi lomitapid, tijekom nekoliko godina, mogao izazvati steatohepatitis koji dalje može napredovati u cirozu. Nije vjerojatno da bi klinička ispitivanja koja podupiru sigurnost i djelotvornost lomitapida u bolesnika s HoFH-om, detektirala taj štetni ishod s obzirom na veličinu njihova uzorka i trajanje.

#### Nadzor pretraga funkcije jetre

Prije započinjanja liječenja Lojuxtom, potrebno je odrediti ALT, AST, alkalnu fosfatazu, ukupni bilirubin, gamaglutamiltransferazu (gama-GT) i serumski albumin. Lijek je kontraindiciran u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre i u bolesnika koji trajno imaju abnormalne nalaze jetrenih enzima bez poznatog uzroka. Ako su početne vrijednosti testova jetrene funkcije abnormalne, potrebno je razmotriti uvođenje lijeka tek nakon konzultacije hepatologa i kada je otkriven uzrok abnormalnih nalaza jetrenih enzima ili kada se početni patološki nalazi normaliziraju.

Tijekom prve godine potrebno je kontrolirati jetrene nalaze (barem ALT i AST) prije svakog povećanja doze ili jednom mjesečno, što god je prije. Nakon prve godine navedene pretrage provodite barem svaka 3 mjeseca te prije svakog povećanja doze. U slučaju porasta vrijednosti aminotransferaza smanjite dozu Lojuxte. U slučaju trajnog ili klinički značajnog povišenja transaminaza potrebno je obustaviti liječenje (za specifične preporuke vidjeti tablicu 1).

## Prilagodba doze na temelju povišenih jetrenih aminotransferaza

Tablica 1 sažeto prikazuje preporuke za prilagodbu doze i praćenje bolesnika kod kojih dođe do porasta vrijednosti aminotransferaza tijekom liječenja Lojuxtom.

**Tablica 1: Prilagodba doze i praćenje bolesnika s povišenim aminotransferazama**

ALT ili AST	Preporuke za liječenje i nadzor*
$\geq 3 \times$ i $< 5 \times$ iznad gornje granice normale (GGN)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Potvrditi povećanje ponovljenim mjerenjem unutar tjedan dana.</li><li>• Ako se potvrdi, smanjiti dozu i ako nisu učinjene, učinite dodatne pretrage za procjenu jetrene funkcije (kao što su alkalna fosfataza, ukupni bilirubin i INR).</li><li>• Ponavljati pretrage svaki tjedan i prekinuti terapiju ako postoje znakovi abnormalne funkcije jetre (povećanje bilirubina ili INR-a, ako se vrijednosti aminotransferaza povise <math>5 \times</math> GGN ili ako vrijednosti aminotransferaze ne padnu ispod <math>3 \times</math> GGN unutar približno 4 tjedna. Bolesnike s trajno povišenim vrijednostima aminotransferaza <math>&gt; 3 \times</math> GGN uputiti hepatologu radi dodatne obrade.</li><li>• Ako se liječenje Lojuxtom nastavi nakon snižavanja vrijednosti aminotransferaza na <math>&lt; 3 \times</math> GGN, razmotrite mogućnost smanjenja doze i češće kontrolirajte jetrene nalaze.</li></ul>
$\geq 5 \times$ GGN	<ul style="list-style-type: none"><li>• Obustaviti terapiju i ako nisu učinjene, učinite dodatne pretrage za procjenu jetrene funkcije (kao što su alkalna fosfataza, ukupni bilirubin i INR). Ako vrijednosti aminotransferaza ne padnu ispod <math>3 \times</math> GGN unutar približno 4 tjedna, uputite bolesnika hepatologu radi dodatne obrade.</li><li>• Ako se liječenje Lojuxtom nastavi nakon snižavanja vrijednosti aminotransferaza na <math>&lt; 3 \times</math> GGN, razmotrite mogućnost smanjenja doze i češće kontrolirajte jetrene nalaze.</li></ul>

\*Preporuke se temelje na GGN od približno 30-40 međunarodnih jedinica/l.

Ako su povišene vrijednosti aminotransferaza praćene kliničkim simptomima oštećenja jetre (kao što su mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, vrućica, žutica, letargija, simptomi nalik gripi), povećanjem bilirubina  $\geq 2 \times$  GGN ili aktivnom bolešću jetre, prekinite liječenje Lojuxtom i uputite bolesnika hepatologu radi dodatne obrade.

Ponovno uvođenje liječenja može se razmotriti ako se smatra da koristi nadilaze rizike povezane s potencijalnom bolešću jetre.

### Hepatička steatoza i rizik od progresivne bolesti jetre

U skladu s mehanizmom djelovanja lomitapida, većina liječenih bolesnika pokazala je povećanje sadržaja masti u jetri. U otvorenom ispitivanju faze 3, 18 od 23 bolesnika s HoFH-om razvilo je masnu jetru (mast u jetri  $> 5,56\%$ ) mjereno spektroskopskom metodom nuklearne magnetske rezonancije (MRS) (vidjeti dio 5.1). Medijan apsolutnog povećanja masti u jetri bio je 6% i nakon 26 i nakon 78 tjedana liječenja, s tim da je na početku bio 1%, mjereno spektroskopskom metodom nuklearne magnetske rezonancije. Steatoza jetre čimbenik je rizika za progresivnu bolest jetre uključujući steatohepatitis i cirozu. Dugotrajne posljedice steatoze jetre povezane s liječenjem lomitapidom nisu poznate. Klinički podaci upućuju na to da je nakupljanje masti u jetri reverzibilno nakon prekida liječenja Lojuxtom, ali ostaje nepoznato ima li histoloških posljedica, osobito nakon dugotrajne primjene.

## Praćenje dokaza za progresivnu bolest jetre

Redoviti probir na steatohepatitis/fibrozu treba provoditi na početku liječenja te jedanput godišnje primjenom sljedećih slikovnih metoda i biomarkera:

- oslikavanje u svrhu procjene elastičnosti tkiva, npr. Fibroscan, ARFI (engl. acoustic radiation force impulse) ili elastografija magnetskom rezonancijom (MR)
- gama-GT i serumski albumin za otkrivanje mogućeg oštećenja jetre
- barem jedan marker iz svake od sljedećih kategorija:
  - C-reaktivni protein visoke osjetljivosti (hs-CRP), brzina sedimentacije eritrocita (ESR), fragment citokeratina CK-18, NASH test (upala jetre)
  - panel biomarkera za uznapredovalu fibrozu jetre (Enhanced Liver Fibrosis, ELF), Fibrometer test, omjer AST/ALT, rezultat Fib-4, Fibrotest (fibroza jetre)

U izvedbi tih testova i njihovoj interpretaciji trebaju surađivati nadležni liječnik i hepatolog. Za bolesnike čiji rezultati učinjenih pretraga upućuju na steatohepatitis ili fibrozu treba razmotriti biopsiju jetre.

Ako se biopsijom dokaže dijagnoza steatohepatitisa ili fibroze, potrebno je ponovno procijeniti omjer koristi i rizika te, ako je potrebno, prekinuti terapiju.

## Dehidracija

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi dehidracije i hospitalizacije u bolesnika liječenih lomitapidom. Bolesnike liječene lomitapidom potrebno je upozoriti na potencijalan rizik od dehidracije u vezi s gastrointestinalnim nuspojavama i poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla deplecija tekućine.

## Istodobna primjena inhibitora enzima CYP3A4

Čini se da je lomitapid osjetljiv supstrat za metabolizam CYP3A4. Inhibitori enzima CYP3A4 povećavaju izloženost lomitapidu, s tim da jaki inhibitori povećavaju izloženost približno 27 puta. Kontraindicirana je istodobna primjena umjerenih ili jakih inhibitora CYP3A4 s Lojuxtom (vidjeti dio 4.3). U kliničkim ispitivanjima lomitapida, jedan bolesnik s HoFH-om razvio je izrazito povišene aminotransferaze (ALT 24 x GGN, AST 13 x GGN) unutar nekoliko dana od uvođenja klaritromicina, snažnog inhibitora enzima CYP3A4. Ako je liječenje umjerenim ili snažnim inhibitorima CYP3A4 neizbježno, Lojuxtu treba prekinuti za vrijeme liječenja navedenim lijekovima.

Očekuje se da će slabi inhibitori CYP3A4 povisiti izloženost lomitapidu kad se uzimaju istovremeno. Kad se primjenjuje s atorvastatinom, dozu Lojuxte treba uzeti u razmaku od 12 sati ili je upola smanjiti (vidjeti dio 4.2). Dozu Lojuxte treba primijeniti u razmaku od 12 sati od bilo kojeg drugog slabog inhibitora CYP3A4.

## Istodobna primjena induktora CYP3A4

Od lijekova koji induciraju CYP3A4 očekuje se da će povećati brzinu i opseg metabolizma lomitapida. Induktori CYP3A4 iskazuju svoj učinak u ovisnosti o vremenu pa nakon uvođenja može trebati najmanje 2 tjedna da dosegnu maksimalni učinak. Obrnuto, u slučaju prekida, za smanjenje indukcije CYP3A4 može trebati najmanje 2 tjedna.

Očekuje se da će istodobna primjena induktora CYP3A4 smanjiti učinak lomitapida. Svaki utjecaj na djelotvornost vjerojatno će se razlikovati. Kada se Lojuxta primjenjuje istodobno s induktorima CYP3A4 (tj. aminoglutetimidom, nafcilinom, nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze, fenobarbitalom, rifampicinom, karbamazepinom, pioglitazonom, glukokortikoidima, modafinilom i

fenitoinom), treba uzeti u obzir mogućnost da interakcija lijekova utječe na djelotvornost. Uz lijek Lojuxta valja izbjegavati upotrebu gospine trave.

Preporučuje se povećati učestalost mjerenja LDL kolesterola tijekom takvih istodobnih primjena i razmisliti o povećanju doze Lojuxte kako bi se osiguralo održavanje željene razine djelotvornost ako je induktor CYP3A4 namijenjen za kroničnu upotrebu. Prilikom povlačenja induktora CYP3A4 treba uzeti u obzir mogućnost povećane izloženosti pa je možda potrebno smanjiti dozu Lojuxte.

#### Istodobna primjena inhibitora reduktaze HMG-CoA ('statini')

Lomitapid povećava plazmatske koncentracije statina. Bolesnike koji primaju Lojuxtu kao dodatnu terapiju statinu treba nadzirati zbog nuspojava povezanih s primjenom visokih doza statina. Statini katkad prouzroče miopatiju. U rijetkim slučajevima miopatija može poprimiti oblik rhabdomiolize sa ili bez akutnog zatajenja bubrega uslijed mioglobinurije, što može dovesti do smrtnog ishoda. Sve bolesnike koji uz statin primaju lomitapid valja upozoriti na potencijalni povećan rizik od miopatije i reći im da odmah prijave bilo kakve bolove u mišićima te osjetljivost ili slabost mišića za koje ne postoji objašnjenje. Doze simvastatina > 40 mg ne smiju se primjenjivati s Lojuxtom (vidjeti dio 4.3).

#### Sok od grejpa

Za vrijeme liječenja Lojuxtom bolesnici moraju iz prehrane izbaciti sok od grejpa.

#### Rizik od suprat terapijske ili supt terapijske antikoagulacije uz primjenu kumarinskih antikoagulansa

Lomitapid povećava plazmatske koncentracije varfarina. Povećanja doze Lojuxte mogu dovesti do suprat terapijske antikoagulacije, a smanjenja doze do supt terapijske antikoagulacije. Teškoće u kontroli INR-a pridonijele su prijevremenom prekidu sudjelovanja u ispitivanju faze 3 jednog od pet bolesnika koji su istodobno uzimali varfarin. U bolesnika koji uzimaju varfarin treba redovito kontrolirati INR, osobito nakon bilo kakve promjene doze lijeka Lojuxta. Dozu varfarina treba prilagoditi kako je klinički indicirano.

#### Uporaba alkohola

Alkohol može povećati razine masti u jetri i potaknuti ili pogoršati oštećenje jetre. U ispitivanju faze 3, u 3 od 4 bolesnika s povišenjem vrijednosti ALT > 5 x GGN zabilježena je konzumacija alkohola iznad ograničenja preporučenog protokolom. Tijekom liječenja lomitapidom ne preporučuje se uzimanje alkohola.

#### Hepatotoksični lijekovi

Treba postupati oprezno kada se Lojuxta primjenjuje s drugim lijekovima koji su potencijalno hepatotoksični kao što su izotretinoin, amiodaron, acetaminofen (> 4 g na dan tijekom ≥ 3 dana tjedno), metotreksat, tetraciklini i tamoksifen. Učinak istodobne primjene lomitapida s drugim hepatotoksičnim lijekom nije poznat. Opravdano je češće prećenje laboratorijskih parametara za procjenu jetrene funkcije.

#### Smanjena apsorpcija vitamina topivih u masti i serumskih masnih kiselina

S obzirom na mehanizam djelovanja u tankom crijevu, lomitapid može smanjiti apsorpciju nutrijenata topivih u masti. U ispitivanju faze 3 bolesnici su svakodnevno primali dodatke prehrani vitamina E, linolne kiseline, alfa linolenske kiseline, eikosapentaenske kiseline i dokosaheksaenske kiseline. U ovom ispitivanju medijan serumskih vrijednosti vitamina E, alfa linolenske kiseline, linolne kiseline, eikosapentaenske kiseline, dokosaheksaenske kiseline i arahidonske kiseline je bio manji u odnosu na početne vrijednosti do 26. tjedna, ali je ostao iznad donje granice referentnog raspona. Štetne kliničke posljedice tih smanjenja nisu opažene uz terapiju lomitapidom do 78. tjedna. Bolesnici liječeni Lojuxtom trebaju svakodnevno uzimati dodatke prehrani koji sadrže 400 međunarodnih jedinica



vitamina E i približno 200 mg linolne kiseline, 210 mg alfa linolenske kiseline, 110 mg eikosapentaenske kiseline i 80 mg dokosaheksaenske kiseline.

#### Mjere kontracepcije u žena reproduktivne dobi

Prije nego što se započne liječenje žena reproduktivne dobi treba ih posavjetovati o učinkovitim metodama kontracepcije te uvesti učinkovitu kontracepciju. Bolesnice koje upotrebljavaju peroralne kontraceptive na bazi estrogena treba upozoriti na mogući prestanak učinkovitosti u slučaju proljeva i/ili povraćanja (vidjeti dio 4.5). Peroralni kontraceptivi koji sadrže estrogen slabi su inhibitori CYP3A4 (vidjeti dio 4.2).

Bolesnice treba upozoriti da odmah obavijeste liječnika i prestanu uzimati Lojuxtu ako zatrudne (vidjeti dio 4.6).

#### Laktoza

Lojuxta sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Učinci drugih lijekova na lomitapid i drugi oblici interakcija

**Tablica 2: Interakcije Lojuxte i drugih lijekova i drugi oblici interakcija**

<b>Lijekovi</b>	<b>Učinci na razine lomitapida</b>	<b>Preporuke za istodobnu primjenu s Lojuxtom</b>
Inhibitori CYP3A4	<p>Kada je lomitapid 60 mg primjenjivan s ketokonazolom 200 mg dvaput na dan, jakim inhibitorom CYP3A4, došlo je do povećanja AUC lomitapida približno 27 puta, a <math>C_{max}</math> približno 15 puta.</p> <p>Interakcije između umjerenih inhibitora CYP3A4 i lomitapida nisu ispitane.</p> <p>Očekuje se da će umjereni inhibitori CYP3A4 imati znatni utjecaj na farmakokinetiku lomitapida. Očekuje se da će istodobna primjena umjerenih inhibitora CYP3A4 povećati izloženost lomitapidu za 4-10 puta na temelju rezultata ispitivanja sa snažnim inhibitorom CYP3A4 ketokonazolom te povijesnih podataka za midazolam, probni supstrat enzima CYP3A4.</p> <p>Očekuje se da će slabi inhibitori CYP3A4 povećati izloženost lomitapidu kad se uzimaju istodobno.</p>	<p>Upotreba snažnih ili umjerenih inhibitora CYP3A4 kontraindicirana je s Lojuxtom. Ako je liječenje antifungalnim azolima (npr. itraconazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol, posakonazol); antiaritmikom dronedaronom; makrolidnim antibioticima (npr. eritromicin, klaritromicin); ketolidnim antibioticima (npr. telitromicin); inhibitorima proteaze HIV-a; blokatorima kalcijevih kanala diltiazemom i verapamilom neophodno, terapiju Lojuxtom treba obustaviti za vrijeme liječenja navedenim lijekovima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).</p> <p>Sok od grejpa umjereni je inhibitor CYP3A4 i očekuje se da znatno poveća izloženost lomitapidu. Bolesnici koji uzimaju Lojuxtu trebaju izbjegavati konzumaciju soka od grejpa.</p> <p>Kad se primjenjuje s atorvastatinom, dozu Lojuxte treba uzeti ili u razmaku od 12 sati ili je upola smanjiti (vidjeti dio 4.2). Dozu Lojuxte treba primijeniti u razmaku od 12 sati od bilo kojeg drugog slabog inhibitora CYP3A4. Slabi inhibitori CYP3A4 su: alprazolam, amiodaron, amlodipin, atorvastatin, azitromicin, bikalutamid, cilostazol, cimetidin, ciklosporin, klotrimazol,</p>

Lijekovi	Učinci na razine lomitapida	Preporuke za istodobnu primjenu s Lojuxtom
	<p>Kad se lomitapid 20 mg primjenjivao istodobno s atorvastatinom, slabim inhibitorom CYP3A4, AUC i <math>C_{max}</math> lomitapida povećali su se približno dvaput. Kad se doza lomitapida uzimala u razmaku od 12 sati od atorvastatina, nije bilo opaženo klinički značajno povećanje u izloženosti lomitapidu.</p> <p>Kad se lomitapid 20 mg primjenjivao istovremeno ili u razmaku od 12 sati s etinilestradiolom/norgestimatom, slabim inhibitorom CYP3A4, nije bilo opaženo klinički značajno povećanje u izloženosti lomitapidu.</p>	<p>fluoksetin, fluvoksamin, fosaprepitant, ginkgo, kanadska žutika, izoniazid, ivakaftor, lacidipin, lapatinib, linagliptin, nilotinib, peroralni kontraceptivi koji sadrže estrogen, pazopanib, ulje pepermint, propiverin, ranitidin, ranolazin, roksitromicin, seviljske naranče, takrolimus, tikagrelor i tolvaptan. Ovaj popis nije namijenjen kao sveobuhvatan pa liječnici koji propisuju lijek moraju provjeriti podatke o propisivanju lijekova koji se mogu uzimati istodobno s Lojuxtom, zbog potencijalnih interakcija posredovanih enzimom CYP3A4.</p> <p>Učinak primjene više od jednog slabog inhibitora CYP3A4 nije ispitan, ali očekuje se da će učinak na izloženost lomitapidu biti veći nego u slučaju istodobne primjene pojedinačnih inhibitora s lomitapidom.</p> <p>Budite dodatno oprezni ako uz Lojuxtu primjenjujete više od 1 slabog inhibitora CYP3A4.</p>
Induktori enzima CYP3A4	<p>Od lijekova koji induciraju CYP3A4 očekuje se da će povećati brzinu i opseg metabolizma lomitapida što će smanjiti učinak lomitapida. Svaki utjecaj na djelotvornost vjerojatno će se razlikovati.</p>	<p>Kad se Lojuxta primjenjuje istodobno s induktorima CYP3A4 (tj. aminoglutetimidom, nafcilinom, nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze, fenobarbitalom, rifampicinom, karbamazepinom, pioglitazonom, gospinom travom, glukokortikoidima, modafinilom i fenitoinom), potrebno je uzeti u obzir mogućnost interakcije lijekova koja utječe na djelotvornost. Preporučuju se češće kontrole LDL kolesterola tijekom takvih istodobnih primjena i razmisliti o povećanju doze Lojuxte kako bi se osiguralo održavanje željene razine djelotvornosti ako je induktor CYP3A4 namijenjen za kroničnu upotrebu.</p>
Sekvestranti žučne kiseline	<p>Lomitapid nije bio ispitan za interakciju sa sekvestrantima žučne kiseline (smole kao što su kolesevelam i kolestiramin).</p>	<p>S obzirom da sekvestranti žučne kiseline mogu interferirati s apsorpcijom peroralnih lijekova, sekvestrante žučne kiseline treba uzimati najmanje 4 sata prije ili najmanje 4 sata poslije Lojuxte.</p>

### Učinci lomitapida na druge lijekove

*Inhibitori reduktaze HMG-CoA („statini“):* Lomitapid povećava plazmatske koncentracije statina. Primijena lomitapida 60 mg u stanju dinamičke ravnoteže prije simvastatina 40 mg uzrokovala je povećanje AUC i  $C_{max}$  simvastatinske kiseline za 68% odnosno 57%. Primijena lomitapida 60 mg u

stanju dinamičke ravnoteže prije atorvastatina 20 mg, uzrokovala je povećanje AUC i  $C_{max}$  atorvastatinske kiseline za 52% odnosno 63%. Primjena lomitapida 60 mg u stanju dinamičke ravnoteže prije rosuvastatina 20 mg, vrijednost  $T_{max}$  rosuvastatina povećala se s 1 na 4 sata, AUC se povećao 32%, a  $C_{max}$  bio je nepromijenjen. Rizik od miopatije uz primjenu simvastatina povezan je s dozom. Primjena Lojuxte kontraindicirana je u bolesnika liječenih visokim dozama simvastatina (> 40 mg) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

*Kumarinski antikoagulansi:* Primjena lomitapida 60 mg u stanju dinamičke ravnoteže i 6 dana nakon 10 mg varfarina dovela je do povećanja INR 1,26 puta. Vrijednosti AUC za R(+)-varfarin povećale su se 25% a za S(-)-varfarin 30%. Vrijednosti  $C_{max}$  za R(+)-varfarin povećale su se 14% a za S(-)-varfarin 15%. U bolesnika koji istodobno uzimaju kumarine (kao što je varfarin) i Lojuxtu, INR treba odrediti prije nego što započnu uzimati Lojuxtu te redovito kontrolirati a dozu kumarinskih antikoagulansa prilagoditi kliničkoj indikaciji (vidjeti dio 4.4).

*Fenofibrat, niacin i ezetimib:* Pri primjeni lomitapida u stanju dinamičke ravnoteže prije mikroniziranog fenofibrata 145 mg, niacina s produljenim otpuštanjem 1000 mg ili ezetimiba 10 mg, nisu opaženi nikakvi klinički značajni učinci na izloženost bilo kojem od tih lijekova. Kad se primjenjuje s Lojuxtom nisu potrebne prilagodbe doze.

*Oralni kontraceptivi:* Kada je lomitapid 50 primjenjivan u stanju dinamičke ravnoteže zajedno s kontraceptivima na bazi estrogena, nije opažen klinički važan ili statistički značajan utjecaj na farmakokinetiku komponenata peroralnog kontraceptiva (etinilestradiol i 17-deacetil norgestimat, metabolit norgestimata). Ne očekuje se da će lomitapid izravno utjecati na djelotvornost oralnih kontraceptiva na bazi estrogena; međutim, proljev i/ili povraćanje mogu smanjiti apsorpciju hormona. U slučajevima produljenog ili teškog proljeva i/ili povraćanja koji traju više od 2 dana, potrebne su dodatne kontracepcijske mjere koje treba upotrebljavati još 7 dana nakon nestanka simptoma.

*P-gp supstrati:* Lomitapid inhibira P-gp *in vitro* i može povećati apsorpciju supstrata P-gp-a. Istodobna primjena Lojuxte i supstrata P-gp-a (kao što su aliskiren, ambrisentan, kolhicin, dabigatran eteksilat, digoksin, everolimus, feksofenadin, imatinib, lapatinib, maravirok, nilotinib, posakonazol, ranolazin, saksagliptin, sirolimus, sitagliptin, talinolol, tolvaptan, topotekan) može povećati apsorpciju supstrata P-gp-a. Kada se primjenjuje istodobno s Lojuxtom valja razmotriti smanjenje doze supstrata P-gp-a.

*In vitro procjena interakcije lijekova:* Lomitapid inhibira CYP3A4. Lomitapid ne inducira CYP 1A2, 3A4 ili 2B6 te ne inhibira CYP 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ili 2E1. Lomitapid nije supstrat P-gp-a ali inhibira P-gp. Lomitapid ne inhibira protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Primjena u žena reproduktivne dobi

Prije nego što se započne liječenje u žena reproduktivne dobi, potrebno je isključiti trudnoću, pružiti odgovarajuće savjetovanje o učinkovitim metodama kontracepcije te započeti učinkovitu kontracepciju. Bolesnice koje uzimaju peroralne kontraceptive na bazi estrogena treba upozoriti na mogući gubitak učinkovitosti u slučaju proljeva i/ili povraćanja. Potrebne su dodatne mjere kontracepcije do nestanka simptoma (vidjeti dio 4.5).

### Trudnoća

Lijek Lojuxta kontraindiciran je u trudnoći. Nema pouzdanih podataka o njegovoj primjeni u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su razvojnu toksičnost (teratogenost, embriotoksičnost, vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

## Dojenje

Nije poznato izlučuje li se lomitapid u majčino mlijeko u ljudi. Zbog mogućih štetnih učinaka na temelju rezultata ispitivanja lomitapida na životinjama (vidjeti dio 5.3) potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili terapiju lijekom, uzimajući u obzir važnost lijeka za majku.

## Plodnost

Nisu opaženi štetni učinci na plodnost u ženki i mužjaka štakora kojima je davan lomitapid pri sistemske izloženosti (AUC) 4 do 5 puta višoj od maksimalno preporučene doze izloženosti za ljude (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Lojuxta malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije nuspojave tijekom liječenja bile su abnormalnosti jetrenih aminotransferaza (vidjeti dio 4.4).

Najčešće nuspojave bile su gastrointestinalni učinci. U kliničkom ispitivanju faze 3 gastrointestinalne nuspojave zabilježene su u 27 (93%) od 29 bolesnika. Proljev se pojavio u 79% bolesnika, mučnina u 65%, dispepsija u 38% a povraćanje u 34% bolesnika. Druge nuspojave zabilježene u najmanje 20% bolesnika uključuju abdominalnu bol, abdominalnu nelagodu, abdominalnu distenziju, konstipaciju i flatulenciju. Gastrointestinalne nuspojave javljale su se u ispitivanju češće za vrijeme faze povećanja doze, a smanjivale su se kad je bolesnicima utvrđena maksimalna podnošljiva doza lomitapida.

Gastrointestinalne nuspojave jakog intenziteta prijavilo je 6 (21%) od 29 bolesnika u kliničkom ispitivanju faze 3, a najčešće nuspojave bile su proljev (4 bolesnika, 14%), povraćanje (3 bolesnika, 10%), te abdominalna bol, distenzija i/ili nelagoda (2 bolesnika, 7%). Gastrointestinalne nuspojave su pridonijele prijevremenom prekidu sudjelovanja u ispitivanju u 4 (14%) bolesnika.

Najčešće prijavljivane nuspojave jakog intenziteta bile su proljev (4 ispitanika, 14%), povraćanje (3 bolesnika, 10%) te abdominalna distenzija i povišene vrijednosti ALT (za svaku nuspojavu 2 ispitanika, 7%).

#### Tablični popis nuspojava

Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3 navodi sve nuspojave zabilježe u 35 bolesnika liječenih u ispitivanju UP1001 faze 2 i ispitivanju UP1002/AEGR-733-005 faze 3 ili u njegovu nastavku, ispitivanje AEGR-733-012.

**Tablica 3: Učestalost nuspojava u bolesnika s HoFH-om**

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Često	gastroenteritis
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	oslabljen apetit
	Nepoznato	dehidracija
Poremećaji živčanog sustava	Često	omaglica glavobolja migrena
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	proljevanje mučnina povraćanje nelagoda u trbuhu dispepsija bol u trbuhu bol u gornjem dijelu trbuha flatulencija abdominalna distenzija konstipacija
	Često	gastritis tenezmi (osjećaj nepotpunog pražnjenja) aerofagija defekacijska urgencija (potreba za brzim pražnjenjem crijeva) eruktacija česta pražnjenja crijeva dilatacija želuca poremećaj želuca gastroezofagealna refluksna bolest hemeroidalno krvarenje regurgitacija
Poremećaji jetre i žuči	Često	steatoza jetre hepatotoksičnost hepatomegalija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	ekhimioza papule eritemski osip ksantom
	Nepoznato	alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Nepoznato	mijalgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	umor
Pretrage	Vrlo često	povišena alanin aminotransferaza povišena aspartat aminotransferaza smanjena težina
	Često	povišen INR povišena razina alkalne fosfataze u krvi smanjena razina kalija u krvi smanjeni karoten poremećen INR poremećeni nalazi pretraga funkcije jetre produljeno protrombinsko vrijeme povišene transaminaze smanjen vitamin E smanjen vitamin K

Tablica 4 navodi sve nuspojave u ispitanika koji su primali monoterapiju lomitapida (N = 291) liječenih u ispitivanjima faze 2 provedenim u ispitanika s povišenim LDL kolesterolom (N = 462).

**Tablica 4: Učestalosti nuspojava u bolesnika s povišenim LDL kolesterolom**

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojave</b>
Infekcije i infestacije	Manje često	gastroenteritis gastrointestinalna infekcija gripa nazofaringitis sinusitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Manje često	anemija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	oslabljen apetit
	Manje često	dehidracija pojačan apetit
Poremećaji živčanog sustava	Manje često	parestezija sommelencija
Poremećaji oka	Manje često	oticanje oka
Poremećaji uha i labirinta	Manje često	vrtočlavica
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Manje često	faringealna lezija sindrom gornjih dišnih puteva kao uzrok kašlja
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	proljev mučnina flatulencija
	Često	bol u gornjem dijelu trbuha abdominalna distenzija bol u trbuhu povraćanje nelagoda u trbuhu dispepsija eruktacija bol u donjem dijelu trbuha česta pražnjenja crijeva
	Manje često	suha usta tvrda stolica gastroezofagealna refluksna bolest abdominalna osjetljivost nelagoda u epigastriju dilatacija želuca hematemeza krvarenje donjeg dijela probavnog sustava refluksni ezofagitis
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	hepatomegalija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	mjuhurići na koži suha koža hiperhidroza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	mišićni grčevi
	Manje često	artralgija mialgija bol u udovima oticanje zglobova trzanje mišića
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	hematurija

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	umor astenija
	Manje često	bol u prsištu zimica brzo postizanje osjećaja sitosti poremećeno hodanje malaksalost pireksija
Pretrage	Često	povišena alanin aminotransferaza povišena aspartat aminotransferaza povišeni jetreni enzimi poremećeni nalazi pretraga funkcije jetre smanjeni broj neutrofila smanjeni broj bijelih krvnih stanica
	Manje često	smanjena težina povišen bilirubin u krvi povišena gama-glutamilttransferaza povišen postotak neutrofila proteini u mokraći produljeno protrombinsko vrijeme abnormalnosti testova plućne funkcije povišen broj bijelih krvnih stanica

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

Nema specifične terapije u slučaju predoziranja. U slučaju predoziranja, bolesnika treba liječiti simptomatski i uvesti potporne mjere po potrebi. Potrebno je pratiti jetrene testove. Nije vjerojatno da će hemodijaliza biti korisna jer se lomitapid u visokom postotku veže za proteine.

Ispitivanja na glodavcima su pokazala dobru podnošljivost jednostruke peroralne doze lomitapida  $\geq$  600 puta više od maksimalne preporučene doze u ljudi (1 mg/kg). Maksimalna doza primijenjena u ljudi u kliničkim ispitivanjima bila je jednostruka doza od 200 mg; nije bilo nuspojava.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci koji modificiraju lipide, drugi pripravci koji modificiraju lipide, ATK oznaka: C10AX12

#### Mehanizam djelovanja

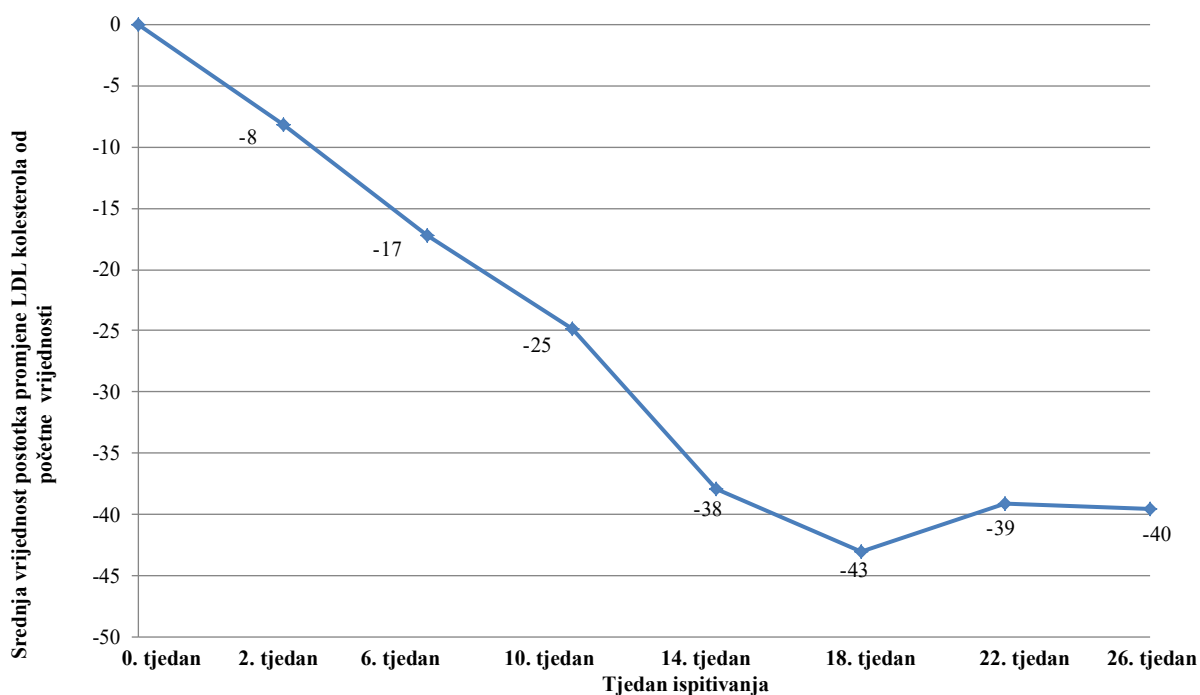
Lomitapid je selektivni inhibitor mikrosomalnog transportnog proteina (MTP), unutarstaničnog transportnog proteina za prijenos lipida koji se nalazi u lumenu endoplazmatskog retikuluma, a odgovoran je za vezivanje i prebacivanje pjedinačnih molekula lipida između membrana. MTP ima ključnu ulogu u sintezi lipoproteina koji sadrže apolipoprotein B u jetri i crijevima. Inhibicija MTP-a smanjuje sekreciju lipoproteina i cirkulirajućih koncentracija lipida koje prenose lipoproteini, uključujući kolesterol i trigliceride.

## Klinička djelotvornost i sigurnost

U otvorenom ispitivanju (UP1002/AEGR-733-005) s jednom skupinom ispitanika procjenjivala se djelotvornost i sigurnost lomitapida kada se primjenjivao istodobno s dijetom s niskim udjelom masti i drugim lijekovima za snižavanje lipida u odraslih bolesnika s HoFH-om. Pri uključivanju u ispitivanje, bolesnici su dobili upute da se od 6 tjedana prije početka ispitivanja do najmanje 26. tjedna pridržavaju dijetu s niskim udjelom masti (< 20% kalorija iz masti) te da uzimaju svoju uobičajenu terapiju za snižavanje lipida, uključujući aferezu ako je primjenjivo. Doza lomitapida povećavala se od 5 mg do pojedinačno određene maksimalno podnošljive doze do 60 mg. Nakon 26. tjedna bolesnici su ostali na lomitapidu kako bi se odredili učinci dugotrajnije terapije, a bila im je dopuštena promjena osnovne terapije za snižavanje lipida. Ispitivanje je omogućilo ukupno 78 tjedana liječenja.

Bilo je uključeno 29 bolesnika, a ispitivanje do 78. tjedna završilo je 23 bolesnika. Uključeno je 16 muškaraca (55%) i 13 žena (45%) prosječne dobi od 30,7 godina u rasponu od 18 do 55 godina. Srednja doza lomitapida iznosila je 45 mg u 26. tjednu i 40 mg u 78. tjednu. U 26. tjednu, u populaciji predviđenoj za liječenje (ITT) srednja vrijednost postotka promjene vrijednosti LDL kolesterola u odnosu na početnu vrijednost LDL kolesterola iznosila je -40% ( $p < 0,001$ ). Srednja vrijednost postotka promjene u odnosu na početne vrijednosti do 26. tjedna na temelju zadnjeg prenesenog opažanja (LOCF) za svaku procjenu prikazana je u slici 1.

**Slika 1: Srednja vrijednost postotka promjene u odnosu na početnu za LDL kolesterol u glavnom ispitivanju učinkovitosti UP1002/AEGR-733-005 do 26. tjedna (primarni ishod), na temelju zadnjeg prenesenog opažanja za svaku procjenu (N = 29)**



Promjene lipida i lipoproteina do 26. tjedna i 78. tjedna u terapiji lomitapidom prikazane su u Tablici 5.



**Tablica 5: Apsolutne vrijednosti i postoci promjene lipida i lipoproteina u odnosu na početne vrijednosti do 26. tjedna i 78. tjedna (glavno ispitivanje učinkovitosti UP1002/AEGR-733-005)**

Parametar (jedinice)	Početne vrijednosti	26. tjedan/LOCF (N = 29)			78. tjedan (N = 23)		
	Srednja vrijednost (SD)	Srednja vrijednost (SD)	% promjene	p-vrijednost <sup>b</sup>	Srednja vrijednost (SD)	% promjene	p-vrijednost <sup>b</sup>
LDL kolesterol, direktni (mg/dl)	336 (114)	190 (104)	-40	< 0,001	210 (132)	-38	< 0,001
Ukupni kolesterol (TC) (mg/dl)	430 (135)	258 (118)	-36	< 0,001	281 (149)	-35	< 0,001
Apolipoprotein B (apo B) (mg/dl)	259 (80)	148 (74)	-39	< 0,001	151 (89)	-43	< 0,001
Trigliceridi (TG) (mg/dl) <sup>a</sup>	92	57	-45	0,009	59	-42	0,012
ne-HDL kolesterol (lipoproteini koji nisu visoke gustoće) (mg/dl)	386 (132)	217 (113)	-40	< 0,001	239 (146)	-39	< 0,001
VLDL kolesterol (lipoproteini vrlo niske gustoće) (mg/dl)	21 (10)	13 (9)	-29	0,012	16 (15)	-31	0,013
Lipoprotein (a) (Lp(a)) (nmol/l) <sup>a</sup>	66	61	-13	0,094	72	-4	< 0,842
HDL kolesterol (lipoproteini visoke gustoće) (mg/dl)	44 (11)	41 (13)	-7	0,072	43 (12)	-4,6	0,246

<sup>a</sup> Medijan prikazan za TG i Lp(a); p-vrijednost temelji se na srednjoj vrijednosti postotka promjene

<sup>b</sup> p-vrijednost za srednju vrijednost postotka promjene od početnih vrijednosti na temelju uparenog t-testa

U 26. i u 78. tjednu bilo je značajnih smanjenja vrijednosti LDL kolesterola, ukupnog kolesterola, apolipoproteina B, triglicerida, ne-HDL kolesterola, VLDL kolesterola, a promjene HDL kolesterola pokazivale su tendenciju snižavanja u 26. tjednu i vratile su se na početne vrijednosti do 78. tjedna.

Učinak Lojuxte na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet nije ustanovljen.

Na početku, 93% bolesnika uzimalo je statin, 76% ezetimib, 10% niacin, 3% sekvestrant žučne kiseline a 62% liječeno je aferezom. U 15 (65%) od ukupno 23 bolesnika je smanjena terapija za snižavanje lipida do 78. tjedna, uključujući planirana i neplanirana smanjenja/prekide. Afereza je prekinuta u 3 od 13 bolesnika koji su joj bili podvrgnuti u 26. tjednu, a učestalost je smanjena u 3 bolesnika dok su se niske razine LDL kolesterola održale do 78. tjedna. Klinička korist od smanjivanja osnovne terapije za snižavanje vrijednosti lipida, uključujući aferezu, nije sigurna.

Od 23 bolesnika koji su završili liječenje do 26. tjedna u 19 (83%) bolesnika smanjenje LDL kolesterola bilo je  $\geq 25\%$  s tim da je njih 8 (35%) imalo LDL kolesterol < 100 mg/dl i 1 bolesnik LDL kolesterol < 70 mg/dl u toj vremenskoj točki.

U ovom ispitivanju 10 bolesnika imalo je povišenje AST i/ili ALT > 3 x GGN (vidjeti Tablicu 6).

**Tablica 6: Najviši rezultati pretrage funkcije jetre nakon prve doze (glavno ispitivanje učinkovitosti UP1002/AEGR-733-005)**

Parametar/abnormalnost	N (%)
ALT	
Broj bolesnika s procjenom	29
> 3 do ≤ 5 x GGN	6 (20,7)
> 5 do ≤ 10 x GGN	3 (10,3)
> 10 do ≤ 20 x GGN	1 (3,4)
> 20 x GGN	0
AST	
Broj bolesnika s procjenom	29
> 3 do ≤ 5 x GGN	5 (17,2)
> 5 do ≤ 10 x GGN	1 (3,4)
> 10 do ≤ 20 x GGN	0
> 20 x GGN	0

Povišene vrijednosti ALT i/ili AST > 5 x GGN zbrinjavane su smanjenjem doze ili privremenim prekidom doziranja lomitapida, i svi su bolesnici mogli nastaviti terapiju ispitivanim lijekom. Nisu opažena klinički značajna povišenja ukupnog bilirubina ili alkalne fosfataze. Mast u jetri prospektivno je mjerena tijekom kliničkog ispitivanja s pomoću spektroskopske metode magnetske rezonancije (MRS) u svih bolesnika koji su bili prikladni (tablica 7). Podaci dobiveni za osobe kojima se ponavljalo mjerenje nakon prekida terapije lomitapidom pokazuju da je akumulacija masti u jetri reverzibilna, ali nije poznato jesu li ostale histološke posljedice.

**Tablica 7: Maksimalne kategoričke promjene % masti u jetri (glavno ispitivanje učinkovitosti UP1002/AEGR-733-005)**

Maksimalno apsolutno povećanje % masti u jetri	Faza ispitivanja djelotvornosti od 0. do 26. tjedna (%)	Faza ispitivanja sigurnosti od 26. do 78. tjedna N (%)	Cjelokupno ispitivanje od 0. do 78. tjedna N (%)
Broj bolesnika za procjenu	22	22	23
≤ 5%	9 (41)	6 (27)	5 (22)
> 5% do ≤ 10%	6 (27)	8 (36)	8 (35)
> 10% do ≤ 15%	4 (18)	3 (14)	4 (17)
> 15% do ≤ 20%	1 (5)	4 (18)	3 (13)
> 20% do ≤ 25%	1 (5)	0	1 (4)
> 25%	1 (5)	1 (5)	2 (9)

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Lojuxta u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za indicaciju HoFH (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Apsolutna peroralna bioraspoloživost lomitapida iznosi 7%. Apsorpcija nije ograničena prolazom djelatne tvari kroz intestinalnu barijeru ali je u najvećem djelu pod utjecajem prvog prolaska kroz jetru. Vršne koncentracije lomitapida u plazmi dosegnute su 4 - 8 sati nakon peroralne primjene. Pri peroralno primjenjenim pojedinačnim dozama u terapijskom rasponu, farmakokinetika lomitapida približno je proporcionalna dozi. Doze iznad 60 mg upućuju na tendenciju prema nelinearnosti i ne preporučuju se.

U višekratnom doziranju vrijednosti  $C_{max}$  i AUC povećale su se približno proporcionalno dozi lomitapida. Vrijednosti  $C_{max}$  i AUC povećale su se i nakon obroka s visokim udjelom masti (77% odnosno 58%) i nakon obroka s niskim udjelom masti (70% odnosno 28%). Nakupljanje lomitapida u plazmi bilo je u skladu s onim predviđenim za jednostruku dozu nakon peroralnih doza većih od 25 mg uzimanih jedanput na dan u trajanju do 4 tjedna. Interindividualna varijabilnost AUC-a lomitapida bila je približno 50%.

U stanju dinamičke ravnoteže akumulacija lomitapida bila je 2,7 uz 25 mg i 3,9 uz 50 mg.

### Distribucija

Nakon intravenske primjene, volumen distribucije lomitapida bio je visok (srednja vrijednost = 1200 litara) unatoč visokom stupnju (> 99,8%) vezanja na proteine plazme. U ispitivanjima na životinjama nađene su visoke koncentracije lomitapida u jetri (200 puta više).

### Biotransformacija

Lomitapid se ekstenzivno metabolizira, uglavnom enzimom CYP3A4. Izoforme CYP-a 2E1, 1A2, 2B6, 2C8 i 2C19 uključene su u manjem opsegu, a izoforme 2D6 i 2C9 nisu uključene u metabolizam lomitapida.

### Eliminacija

Nakon primjene doze radioaktivno obilježene peroralne otopine zdravim ispitanicima, 93% primijenjene doze nađeno je u mokraći i stolici. Približno 33% radioaktivnosti izlučeno je u mokraći kao metaboliti. Ostatak se izlučio u stolici, prvenstveno kao oksidirani metaboliti. Poluvijek eliminacije lomitapida bio je otprilike 29 sati.

### Posebne populacije

Podaci pivotalnog kliničkog ispitivanja analizirani su s obzirom na utjecaj potencijalnih kovarijanata na izloženost lomitapidu. Od ispitivanih parametara (rasa, indeks tjelesne mase (BMI), spol, težina, dob), samo indeks tjelesne mase može se klasificirati kao potencijalna kovarijanta.

#### *Dob i spol*

Nije bilo klinički značajnog utjecaja dobi (od 18 do 64 godine) ili spola na farmakokinetiku lomitapida.

## Rasa

Za bijelce ili latinoameričke bolesnike nije bila potrebna prilagodba doze. Nema dovoljno podataka da bi se moglo odrediti zahtijeva li Lojuxta prilagodbu doze u pripadnika drugih rasa. Međutim, budući da se doza lijeka povećava u skladu sa sigurnošću i podnošljivošću za svakog bolesnika pojedinačno, ne preporučuje se prilagodba režima doziranja na temelju rase.

## Insuficijencija bubrega

U populaciji s oštećenjem funkcije bubrega lomitapid je ispitan samo u bolesnika s terminalnim stadijem kroničnog bubrežnog zatajenja (engl. *end-stage renal disease*, ESRD). Farmakokinetičko ispitivanje u bolesnika s ESRD koji su bili na hemodijalizi pokazalo je povećanje srednje vrijednosti koncentracije lomitapida u plazmi od 36% u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima. Terminalni poluvijek lomitapida nije se mijenjao.

## Insuficijencija jetre

Otvoreno ispitivanje s jednostrukom dozom provedeno je kako bi se procijenila farmakokinetika doze lomitapida od 60 mg u zdravih dobrovoljaca s normalnom funkcijom jetre, u usporedbi s bolesnicima s blagim (Child-Pugh A) i umjerenim (Child-Pugh B) oštećenjem funkcije jetre. U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, AUC i  $C_{max}$  lomitapida bili su viši 164% odnosno 361%. U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre, AUC i  $C_{max}$  lomitapida bili su viši 47% odnosno 4%. Lijek Lojuxta nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (rezultat Child-Pugh 10 - 15).

## Pedijatrijska populacija

Lojuxta nije ispitivana u djece mlađe od 18 godina.

## Starija populacija

Lojuxta nije ispitivana u bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U toksikološkim ispitivanjima peroralnih ponovljenih doza u glodavaca i pasa, glavni nalazi povezani s lijekom bili su akumulacija lipida u tankom crijevu i/ili jetri povezana sa smanjenjem razina serumskog kolesterola i/ili triglicerida. Te su promjene posljedica mehanizma djelovanja lomitapida. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u štakora i pasa, druge promjene vezane uz jetru uključivale su povećane serumske aminotransferaze, subakutne upale (samo štakori) i nekrozu pojedinačnih stanica. U 1-godišnjem ispitivanju ponovljenih doza u pasa nije bilo mikroskopskih promjena u jetri, iako su vrijednosti AST u serumu bile minimalno povišene u ženki.

Plućna histiocitoza opažena je u glodavaca. Snižene vrijednosti crvenih krvnih stanica te poikilocitoza i/ili anizocitoza opaženi su u pasa. Testikularna toksičnost opažena je u pasa tijekom ispitivanja u trajanju od 6 mjeseci, pri izloženosti 205 puta većoj od ljudske izloženosti (AUC) uz dozu od 60 mg. U 1-godišnjem ispitivanju u pasa nisu primijećeni štetni učinci na testisima pri izloženosti 64 puta većoj od izloženosti u ljudi uz 60 mg.

U ispitivanju prehranbene kancerogenosti provedenom u miševa, lomitapid je primjenjivan do 104 tjedna u rasponu doza od 0,3 do 45 mg/kg na dan. Opaženo je statistički značajno povećanje incidencije adenoma jetre i karcinoma pri dozama  $\geq 1,5$  mg/kg na dan u mužjaka ( $\geq 2$  puta veća izloženost u odnosu na izloženost u ljudi uz 60 mg na dan na temelju AUC-a) i  $\geq 7,5$  mg/kg na dan u ženki ( $\geq 9$  puta veća izloženost u odnosu na izloženost u ljudi uz 60 mg na dan na temelju AUC-a). Incidencije karcinoma tankog crijeva i/ili kombinacije adenoma i karcinoma (rijetki tumori u miševa) bili su značajno povećane pri dozama  $\geq 15$  mg/kg na dan u mužjaka ( $\geq 26$  puta veća izloženost u

odnosu na izloženost u ljudi uz 60 mg na dan na temelju AUC-a) i pri dozi od 15 mg/kg na dan u ženki (22 puta veća izloženost u odnosu na izloženost u ljudi uz 60 mg na dan na temelju AUC-a).

U ispitivanju oralne kancerogenosti u štakora, lomitapid je primjenjivan do 99 tjedana u dozama do 7,5 mg/kg na dan u mužjaka i 2,0 mg/kg na dan u ženki. Fokalna fibroza jetre opažena je u mužjaka i ženki, a cistična degeneracija jetre samo u mužjaka. U mužjaka koji su primali visoku dozu, incidencija adenoma acinarnih stanica pankreasa opažena je pri izloženosti 6 puta većoj od one u ljudi uz 60 mg na temelju AUC-a.

Lomitapid nije bio mutagen ili genotoksičan u bateriji ispitivanja *in vitro* i *in vivo*.

Lomitapid nije imao učinka na reproduktivnu funkciju ženki štakora pri dozama do 1 mg/kg ili mužjaka pri dozama do 5 mg/kg. Sistemske izloženosti lomitapidu pri tim dozama procijenjene su kao 4 puta veće (ženke) i 5 puta veće (mužjaci) od izloženosti u ljudi uz 60 mg na temelju AUC-a.

Lomitapid je bio teratogen u štakora u odsutnosti maternalne toksičnosti uz izloženost (AUC) za koju je procijenjeno da je dva puta veća od one u ljudi uz 60 mg. Nije bilo dokaza za embriofetalnu toksičnost u kunića pri dozi 3 puta većoj od maksimalne preporučene doze u ljudi (MRHD) od 60 mg na temelju tjelesne površine. Embriofetalna toksičnost opažena je u kunića u odsutnosti maternalne toksičnosti pri dozi  $\geq 6,5$  puta većoj od maksimalne preporučene doze u ljudi. U tvorova lomitapid je bio i maternalno toksičan i teratogen pri dozi  $< 1$  puta većoj od maksimalne preporučene doze u ljudi.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Sadržaj kapsule:

škrob, prethodno geliran (kukuruzni)  
natrijev škroboglikolat (vrsta A)  
celuloza, mikrokristalična  
laktoza hidrat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat

#### Ovojnica kapsule:

*Lojuxta 5 mg, 10 mg tvrde kapsule*  
želatina  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, crveni (172)

*Lojuxta 20 mg tvrde kapsule*  
želatina  
titanijev dioksid (E171)

*Lojuxta 30 mg tvrde kapsule*  
želatina  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, crveni (172)  
željezov oksid, žuti (172)

*Lojuxta 40 mg, 60 mg tvrde kapsule*  
želatina  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (172)

### Tinta za označavanje:

šelak  
željezov oksid, crni (E172)  
propilenglikol

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.  
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s pričvršćenim pokrovom od poliestera/aluminijske folije/kartona i navojnim polipropilenskim zatvaračem.

Veličine pakiranja:  
28 kapsula

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amryt Pharmaceuticals DAC  
45 Mespil Road  
Dublin 4  
Irska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 31. srpnja 2013.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. travnja 2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**



## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Nazivi i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

HÄLSA Pharma GmbH  
Hafenweg 18-20  
48155 Münster  
Njemačka

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

### **• Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka na tržište nositelj odobrenja osigurat će edukacijski komplet namijenjen svim liječnicima za koje se očekuje da će propisivati / davati lomitapid.

Taj će edukacijski komplet sadržavati:

- sažetak opisa svojstava lijeka
- upute za liječnike koji propisuju lijek
- brošure za bolesnike
- kartice s upozorenjima za bolesnika

Prije distribucije na njezinom teritoriju, nositelj odobrenja mora s nacionalnim nadležnim tijelom svake države članice dogovoriti sadržaj i format tih edukacijskih materijala zajedno s planom priopćavanja.

## Upute za liječnike koji propisuju lijek uključivat će sljedeće ključne elemente:

### Izbor odgovarajućih bolesnika

- Liječenje Lojuxtom treba započeti i pratiti liječnik s iskustvom u liječenju poremećaja lipida;
- Lojuxta se pokazala teratogenom u pretkliničkim ispitivanjima pa žene reproduktivne dobi ne smiju biti trudne i moraju upotrebljavati učinkovitu kontracepciju prije nego što započnu liječenje.

### Gastrointestinalni (GI) učinci

- podaci o neželjenim učincima uključujući proljev, mučninu, flatulenciju, abdominalnu bol ili nelagodu, abdominalnu distenziju, povraćanje, dispepsiju, eruktaciju i oslabjeli apetit;
- kontraindicirana je za primjenu u bolesnika s ustanovljenom značajnom ili kroničnom bolešću crijeva kao što je upalna bolest crijeva ili malapsorpcija;
- savjet o postupnom povećanju doze Lojuxte kako bi se poboljšala podnošljivost lijeka;
- upozorenja bolesnicima o:
  - potrebi pridržavanja dijete s niskim udjelom masti (tj. bolesnici bi se trebali pridržavati dijete u kojoj masti sudjeluju kao izvor energije manje od 20%);
  - vremenu uzimanja lijeka (Lojuxtu treba uzimati na prazni želudac, barem 2 sata nakon večernjeg obroka);
  - potrebi za svakodnevnim uzimanjem dodataka prehrani (tj. 400 IU vitamina E, približno 200 mg linolne kiseline, 110 mg eikosapentaenske kiseline (EPA), 210 mg alfa linolenske kiseline (ALA) i 80 mg dokosaheksaenske kiseline (DHA) na dan);

### Hepatički događaji povezani s povišenim aminotransferazama i progresivnom bolešću jetre

- podaci o kontraindikacijama u bolesnika s otprije postojećim umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre/bolešću jetre, uključujući bolesnike s trajno poremećenim nalazima pretraga funkcije jetre nepoznatog uzroka;
- podaci iz kliničkih ispitivanja (tj. povećanje hepatičkih enzima i steatoze) u ispitanika liječenih Lojuxtom tijekom razvojne faze;
- savjet o oprezu ako se Lojuxta uzima s drugim hepatotoksičnim lijekovima te o potrebi učestalijih kontrola jetrenih parametara;
- upozorenje bolesnicima o riziku povezanom s istodobnim uzimanjem alkohola;
- savjet o praćenju funkcije jetre (mjerenje jetrenih enzima i ukupnog bilirubina) prije i tijekom liječenja Lojuxtom i rutinskog probira kako bi se detektirala prisutnost steatohepatitisa i hepatičke fibroze uključujući specifične pojedinosti o testovima probira na početku te jednom godišnje, kako slijedi:
  - snimanje elastičnosti tkiva, npr. Fibroscan, ARFI (engl. *acoustic radiation force impulse*) ili elastografija magnetskom rezonancijom (MR);
  - mjerenje biomarkera i/ili metode bodovanja. To uključuje najmanje jedan marker za svaku od ovih kategorija:
    - gama-GT, serumski albumin (ozljeda jetre);
    - C-reaktivni protein visoke osjetljivosti (hs-CRP), brzina sedimentacije eritrocita (ESR), fragment CK-18, NASH test (upala jetre);
    - panel biomarkera za uznapredovalu fibrozu jetre (Enhanced Liver Fibrosis, ELF), Fibrometer, omjer AST/ALT, rezultat Fib-4, Fibrotest (fibroza jetre).

### Primjena u žena reproduktivne dobi

- Lomitapid je bio teratogen u pretkliničkim ispitivanjima pa je kontraindiciran u žena koje su trudne ili bi mogle zatrudnjeti. Ženama koje zatrudne potrebno je savjetovanje i treba ih uputiti liječniku specijaliziranom u teratologiji.
- Prije započinjanja liječenja u žena reproduktivne dobi:
  - potrebno je isključiti trudnoću;
  - potrebno je omogućiti odgovarajuće savjetovanje o djelotvornim metodama kontracepcije i

uvesti djelotvornu kontracepciju.

- Upozorenje o mogućem gubitku učinkovitosti peroralnih kontraceptiva zbog proljeva ili povraćanja, i o potrebi za dodatnom kontracepcijom još 7 dana nakon prestanka simptoma.
- Žene moraju odmah obavijestiti liječnika ako sumnjaju da bi mogle biti trudne.

### Interakcije lijekova

- Informacije o interakcijama s inhibitorima i induktorima CYP3A4, kumarinskim antikoagulansima, statinima, supstratima P-gp-a, peroralnim kontraceptivima, sekvestrantima žučne kiseline i soku od grejpa;
- Važnost nadomjestaka masnih kiselina i vitamina topivih u mastima;
- Suradljivost sa režimom uzimanja dodataka prehrani treba provjeriti prilikom redovitih planiranih kontrola te naglasiti njihovu važnost.

### **Edukacijski materijali za bolesnike**

Informacije koje se odnose na bolesnike, a uključene su u materijal za liječnike koji propisuju lijek, mogu se iskoristiti za savjetovanje bolesnika.

Primjerak brošure za bolesnike i karticu s upozorenjima za bolesnika dobit će svi bolesnici u trenutku kada započnu liječenje Lojuxtom.

Bolesnici će biti obaviješteni da je karticu s upozorenjima za bolesnika potrebno imati uza se, te ju pokazati svim liječnicima koji ih liječe.

#### Svjetski opservacijski registar procjene lomitapida

Informacije o postojanju i važnosti registra u cilju sustavnog prikupljanja podataka o ishodima sigurnosti i učinkovitosti u bolesnika liječenih lomitapidom.

Liječnike koji propisuju lijek potiče se da sve bolesnike koji se liječe Lojuxtom uključe u globalni registar.

### **Brošura za bolesnika**

Brošura za bolesnike uključivat će sljedeće ključne elemente:

- Ne uzimati Lojuxtu ako bolesnik ima tegobe s jetrom ili neobjašnjene abnormalne rezultate pretraga jetre.
- Informacije da Lojuxta može prouzročiti tegobe s jetrom.
- Potreba da bolesnici obavijeste liječnike ako su u prošlosti imali tegobe s jetrom.
- Potreba da bolesnici obavijeste liječnike o svim drugim lijekovima koje uzimaju jer je potrebno posebno voditi računa o lijekovima koji mogu prouzročiti tegobe s jetrom ako se uzimaju istodobno.
- Simptomi bolesti jetre zbog koje bolesnik treba konzultirati liječnika.
- Objašnjenje o vrstama potrebnih pretraga (snimanje i krvne pretrage) kako bi se provjerila funkcija jetre te važnost da se te pretrage provode redovito.
- Informacije da je Lojuxta bila teratogena u pretkliničkim ispitivanjima te da se ne smije uzimati u trudnoći ili ako bolesnica pokušava zatrudnjeti.
- Žene reproduktivne dobi trebaju na odgovarajući način sprječavati začeće i moraju odmah obavijestiti liječnike ako sumnjaju da bi mogle biti trudne.
- Lojuxta može prouzročiti proljev i povraćanje i ako se to dogodi, bolesnice koje uzimaju oralne kontraceptive moraju primjenjivati dodatne metode kontracepcije još 7 dana nakon povlačenja simptoma.
- Informacije o interakcijama s inhibitorima i induktorima CYP3A4, kumarinskim antikoagulansima, statinima, supstratima P-gp-a, peroralnim kontraceptivima, sekvestrantima žučne kiseline.
- Potreba izbjegavanja alkohola.
- Potreba izbjegavanja soka od grejpa.
- Važnost nadomjestaka masnih kiselina i vitamina topivih u mastima (vitamin E).
- Informacije o važnosti pridržavanja dijete s niskim udjelom masti (prehrana u kojoj se iz masti crpi manje od 20% energije).
- Informacije o uzimanju Lojuxte prije spavanja, s vodom i bez hrane te najmanje 2 sata nakon

večernjeg obroka.

- Informacije o postojanju i važnosti svjetskog opservacijskog registra procjene lomitapida u cilju sustavnog prikupljanja podataka o ishodima sigurnosti i učinkovitosti u bolesnika liječenih lomitapidom.

### **Kartica s upozorenjima za bolesnika**

Svrha ove kartice s upozorenjima za bolesnika jest obavijestiti zdravstvene radnike o potencijalnim interakcijama lijekova prije nego što se bolesniku propiše bilo koji dodatni lijek. Bolesnici će dobiti uputu da ovu karticu nose sa sobom i da je pokažu svim liječnicima koji ih liječe.

Ova kartica sadržavat će podatke o interakcijama s:

- inhibitorima CYP 3A4
- induktorima CYP 3A4
- kumarinskim antikoagulansima
- statinima
- P-gp supstratima
- peroralnim kontraceptivima koji sadrže estrogen.

### **• Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Neintervencijsko ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (engl. <i>post-authorisation efficacy study</i> , PAES): kako bi se ocijenio učinak liječenja lomitapidom na velike kardiovaskularne štetne događaje (engl. <i>major adverse cardiovascular events</i> , MACE), nositelj odobrenja treba provesti, a potom dostaviti rezultate opservacijskog, multicentričnog, dugotrajnog, otvorenog, retrospektivnog i prospektivnog ispitivanja u bolesnika u EU s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom.	30. lipnja 2027.

**E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti sljedeće mjere:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
<p>LOWER registar – dugoročno prospektivno opservacijsko ispitivanje radi sustavnog prikupljanja informacija o sigurnosti i učinkovitosti ishoda bolesnika liječenih lomitapidom i za procjenu pojave i ishoda trudnoća u žena s reprodukcijskim potencijalom liječenih lomitapidom koje su nakon savjetovanja s teratologom odlučile nastaviti trudnoću.</p> <p>Podnositelj će poduzeti dugoročno prospektivno opservacijsko ispitivanje kako bi sustavno prikupljao podatke o ishodima sigurnosti i učinkovitosti u bolesnika liječenih lomitapidom.</p> <p>Ciljevi ovog ispitivanja jesu:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• u bolesnika liječenih lomitapidom procijeniti pojavu sljedećeg:<ul style="list-style-type: none"><li>○ hepatičkih događaja</li><li>○ gastrointestinalnih događaja</li><li>○ tumora tankog crijeva, jetre, kolorektalnog tumora i tumora pankreasa</li><li>○ događaja povezanih s koagulopatijom</li><li>○ velikih kardiovaskularnih događaja (MACE)</li><li>○ smrti, uključujući uzroke smrti</li></ul></li><li>• Procijeniti pojavu i ishode trudnoće u žena s reprodukcijskim potencijalom liječenih lomitapidom, koje su nakon savjetovanja s teratologom odlučile nastaviti trudnoću. Ishod od primarnog interesa velike su kongenitalne anomalije.</li><li>• Procijeniti dugotrajnu učinkovitost lomitapida u održavanju kontrole nad razinama serumskih lipida u kliničkoj praksi.</li><li>• Procijeniti pridržavaju li se liječnici koji propisuju lomitapid preporuka za probir i nadzor kako je to navedeno u informacijama o lijeku i edukacijskim materijalima.</li></ul>	<p>Godišnja izvješća podnosit će se u vrijeme godišnje procjene.</p>

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**KUTIJA I BOČICA (5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg i 60 mg)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lojuxta 5 mg tvrde kapsule  
Lojuxta 10 mg tvrde kapsule  
Lojuxta 20 mg tvrde kapsule  
Lojuxta 30 mg tvrde kapsule  
Lojuxta 40 mg tvrde kapsule  
Lojuxta 60 mg tvrde kapsule  
lomitapid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda kapsula sadrži lomitapidmesilat koji odgovara 5 mg lomitapida.  
Jedna tvrda kapsula sadrži lomitapidmesilat koji odgovara 10 mg lomitapida.  
Jedna tvrda kapsula sadrži lomitapidmesilat koji odgovara 20 mg lomitapida.  
Jedna tvrda kapsula sadrži lomitapidmesilat koji odgovara 30 mg lomitapida.  
Jedna tvrda kapsula sadrži lomitapidmesilat koji odgovara 40 mg lomitapida.  
Jedna tvrda kapsula sadrži lomitapidmesilat koji odgovara 60 mg lomitapida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu.  
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.



**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.  
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amryt Pharmaceuticals DAC  
45 Mespil Road  
Dublin 4  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

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

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Lojuxta 5 mg tvrde kapsule Lojuxta 10 mg tvrde kapsule Lojuxta 20 mg tvrde kapsule lomitapid

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojave i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im štetiti, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Lojuxta i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Lojuxta
3. Kako uzimati lijek Lojuxta
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Lojuxta
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Lojuxta i za što se koristi**

Lojuxta sadrži djelatnu tvar pod nazivom lomitapid. Lomitapid je lijek koji djeluje na lipide tako što blokira djelovanje „mikrosomalne bjelančevine za prijenos triglicerida“. Ta bjelančevina se nalazi u jetri i stanicama crijeva gdje je uključena u 'uklapanje' masnih tvari u veće čestice koje se zatim otpuštaju u optok krvi. Blokiranjem te bjelančevine lijek snižava razinu masti i kolesterola (lipida) u krvi.

Lojuxta se primjenjuje za liječenje odraslih bolesnika s vrlo visokom razinom kolesterola zbog stanja koje je nasljedno u njihovim obiteljima (homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija ili HoFH). Bolest se obično nasljeđuje od majke i od oca koji također imaju visoki kolesterol, a naslijedili su ga od svojih roditelja. Bolesnik ima vrlo visoku razinu „lošeg“ kolesterola od ranog djetinjstva. „Loš“ kolesterol može dovesti do srčanih napadaja, moždanog udara ili drugih događaja u ranoj dobi. Lojuxta se uzima uz dijetu s malim udjelom masti i drugim lijekovima za snižavanje lipida s ciljem smanjenja razine kolesterola.

Lojuxta može sniziti razine u krvi:

- lipoproteina male gustoće (LDL) kolesterol („loš“ kolesterol)
- ukupnog kolesterola
- apolipoproteina B, proteina koji prenosi „loš kolesterol“ u krvi
- triglicerida (masti koje se nalaze u krvi).

## 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Lojuxta

### Nemojte uzimati lijek Lojuxta

- ako ste alergični na lomitapid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako imate tegoba s jetrom ili abnormalne nalaze testova za procjenu jetrene funkcije čiji uzrok je nepoznat
- ako imate tegobe s crijevima ili se hrana ne može apsorbirati iz crijeva
- ako uzimate više od 40 mg simvastatina na dan (drugi lijek za snižavanje kolesterola)
- ako uzimate bilo koji od ovih lijekova koji utječu na način na koji se lomitapid razgrađuje u tijelu:
  - itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol, posakonazol (za gljivične infekcije)
  - telitromicin, klaritromicin, eritromicin (protiv bakterijskih infekcija)
  - indinavir, nelfinavir, sakvinavir (protiv infekcije HIV-a)
  - diltiazem, verapamil (protiv visokog krvnog tlaka ili angine) te dronedaron (za regulaciju srčanog ritma)
- ako ste trudni, pokušavate zatrudnjati ili mislite da biste mogli biti trudni (pogledajte dio 2 pod 'Trudnoća i dojenje').

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Lojuxta:

- ako ste imali tegoba s jetrom uključujući tegobe s jetrom dok ste uzimali druge lijekove. Ove kapsule mogu uzrokovati nuspojave koje mogu biti i simptomi bolesti jetre. Te su nuspojave navedene u dijelu 4 i morate **odmah obavijestiti liječnika** ako imate bilo koji od navedenih znakova i simptoma, jer mogu biti uzrokovani oštećenjem jetre. Prije nego što počnete uzimati ove kapsule, ako Vam se povećava doza te redovito tijekom liječenja, liječnik će Vas uputiti da napravite krvne pretrage radi provjere funkcije jetre. Krvne pretrage pomažu liječniku prilagoditi dozu koja Vam je potrebna. Ako nalazi Vaših pretraga pokažu da imate tegoba s jetrom, liječnik Vam može odlučiti smanjiti dozu ili obustaviti terapiju.

U nekim slučajevima može doći do gubitka tekućine/dehidracije, npr. u slučaju povraćanja, mučnine ili proljeva. Važno je izbjeći dehidraciju uzimanjem dovoljne količine tekućine (vidjeti dio 4).

### Djeca i adolescenti

Nisu provedena ispitivanja u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Stoga se upotreba ovog lijeka u djece i adolescenata ne preporuča.

### Drugi lijekovi i Lojuxta

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Drugi lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Lojuxta. S lijekom Lojuxta nemojte uzimati nijedan od ovih lijekova:

- neke lijekove protiv bakterijskih, gljivičnih infekcija ili infekcije HIV-om (pogledajte dio 2 pod 'Ne uzimajte lijek Lojuxta')
- neke lijekove protiv visokog krvnog tlaka, srčane angine ili za regulaciju srčanog ritma (pogledajte dio 2 pod 'Ne uzimajte lijek Lojuxta').

Također morate obavijestiti liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova jer će možda biti potrebno promijeniti Vašu dozu Lojuxte:

- lijekove koji snižavaju kolesterol (npr. atorvastatin)
- kombinirane kontracepcijske tablete koje se uzimaju na usta (npr. etinilestradiol, norgestimat)
- glukokortikoide (npr. beklometazon, prednizolon), steroidne lijekove kojima se liječi upala u stanjima kao što su teška astma, artritis

- lijekove za liječenje raka (npr. bikalutamid, lapatinib, metotreksat, nilotinib, pazopanib, tamoksifen) ili mučnine/povraćanja uzrokovane lijekovima protiv raka (npr. fosaprepitant)
- lijekove za smanjenje aktivnosti imunskog sustava (npr. ciklosporin, takrolimus)
- lijekove za liječenje bakterijskih ili gljivičnih infekcija (npr. nafcilin, azitromicin, roksitromicin, klotrimazol)
- lijekove za liječenje i sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka (npr. cilostazol, tikagrelor)
- lijekove za liječenje angine – bol u prsnom košu srčanog podrijetla (npr. ranolazin)
- lijekove za snižavanje krvnog tlaka (npr. amlodipin, lacidipin)
- lijekove za regulaciju srčanog ritma (npr. amiodaron)
- lijekove protiv epilepsije (npr. fenobarbital, karbamazepin, fenitoin)
- lijekove za liječenje dijabetesa (npr. pioglitazon, linagliptin)
- lijekove za liječenje tuberkuloze (e.g. izoniazid, rifampicin)
- tetraciklinske antibiotike za liječenje infekcija kao što su infekcije mokraćnog sustava
- lijekove za liječenje anksioznih poremećaja i depresije (npr. alprazolam, fluoksetin, fluvoksamin)
- antacide (npr. ranitidin, cimetidin)
- aminoglutetimid – lijek kojim se liječi Cushingov sindrom
- lijekove za liječenje teških akni (e.g. izotretinoin)
- paracetamol – protiv bolova
- lijekove za liječenje cistične fibroze (npr. ivakaftor)
- lijekove za liječenje mokraćne inkontinencije (e.g. propiverin)
- lijekove za liječenje niske razine natrija u krvi (npr. tolvaptan)
- lijekove za liječenje prekomjerne pospanosti tijekom dana (npr. modafinil)
- neke biljne lijekove
  - gospina trava (protiv depresije)
  - ginkgo (za poboljšanje pamćenja)
  - kanadska žutika (protiv upale i infekcije).

Lojuxta može utjecati na to kako djeluju drugi lijekovi. Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- kontracepcijske tablete koje se uzimaju na usta (pogledajte dio 2 pod ‘Trudnoća i dojenje’)
- druge lijekove za snižavanje kolesterola kao što su:
  - statini kao što je simvastatin. Rizik od oštećenja jetre povećava se ako se ovaj lijek uzima u isto vrijeme kada i statini. Mogu se također javiti bolovi u mišićima (mijalgija) i slabost u mišićima (miopatija). **Odmah se obratite liječniku ako osjetite bilo kakve neobjašnjive bolove u mišićima, ili slabost mišića.** Kada primjenjujete lijek Lojuxta ne smijete uzeti više od 40 mg simvastatina (pogledajte dio 2. pod ‘Nemojte uzimati lijek Lojuxta’).
- kumarinske antikoagulanse za razrjeđivanje krvi (npr. varfarin)
- lijekove za liječenje raka (npr. everolimus, imatinib, lapatinib, nilotinib, topotekan)
- lijekove za smanjenje aktivnosti imunskog sustava (npr. sirolimus)
- lijekove za liječenje HIV-a (npr. maravirok)
- lijekove za liječenje i sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka (npr. dabigatran eteksilat)
- lijekove za liječenje angine – bol u prsnom košu srčanog podrijetla (npr. ranolazin)
- lijekove za snižavanje krvnog tlaka (npr. talinolol, aliskiren, ambrisentan)
- lijekove za regulaciju srčanog ritma (npr. digoksin)
- lijekove za liječenje dijabetesa (npr. saksagliptin, sitagliptin)
- lijekove za liječenje gihta (e.g. kolhicin)
- lijekove za liječenje niske razine natrija u krvi (e.g. tolvaptan)
- antihistaminske lijekove za liječenje peludne groznice (npr. feksofenadin).

### **Lojuxta s hranom, pićem i alkoholom**

- Nemojte piti nikakvu vrstu soka od grejpa.
- Tijekom liječenja Lojuxtom ne preporučuje se uzimanje alkohola.
- Ako konzumirate ulje pepermintna ili seviljske naranče, možda Vam je potrebno prilagoditi dozu lijeka Lojuxta.
- Da biste smanjili vjerojatnost želučanih tegoba morate se pridržavati dijete s malim udjelom masti dok uzimate ovaj lijek. Savjetujte se sa stručnjakom za prehranu kako biste saznali što možete jesti dok uzimate lijek Lojuxta.

### **Trudnoća i dojenje**

Nemojte uzimati ovaj lijek ako ste trudni, pokušavate zatrudnjeti ili mislite da biste mogli biti trudni jer postoji mogućnost da ovaj lijek naštetiti nerođenom djetetu. Ako zatrudnite dok uzimate ovaj lijek, odmah se javite liječniku i prestanite uzimati kapsule.

#### **Trudnoća**

- Prije nego što započnete liječenje, morate potvrditi da niste trudni te da primjenjujete učinkovitu kontracepciju kako Vam je savjetovao liječnik. Ako uzimate kontracepcijske tablete, a već više od 2 dana patite od proljeva ili povraćanja, morate upotrijebiti neku drugu metodu kontracepcije (npr. prezervative, dijafragmu) i koristiti je još 7 dana nakon što Vam prestanu simptomi.
- Ako nakon što ste počeli terapiju lijekom Lojuxta odlučite da biste htjeli zatrudnjeti, molimo obavijestite o tome liječnika jer Vam treba promijeniti terapiju.

#### **Dojenje**

- Nije poznato prelazi li Lojuxta u majčino mlijeko. Molimo obavijestite liječnika ako dojite ili planirate dojiti. Liječnik Vam može savjetovati da prekinete s uzimanjem Lojuxte ili da prestanete dojiti.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ovaj lijek može utjecati na Vašu sposobnost vožnje ili uporabe strojeva. Ako za vrijeme liječenja osjetite omaglicu, nemojte voziti ili upotrebljavati strojeve dok to ne prestane.

### **Lojuxta sadrži laktozu**

Ako vam je Vaš liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek.

## **3. Kako uzimati lijek Lojuxta**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Kapsule treba propisivati samo liječnik s iskustvom u liječenju poremećaja lipida koji će Vas također redovno kontrolirati.

Preporučena početna doza je jedna kapsula od 5 mg svakoga dana. Liječnik Vam s vremenom može polako povećavati dozu do najviše 60 mg svakoga dana. Liječnik će Vam reći:

- koju dozu uzimati i koliko dugo.
- kada povećati ili smanjiti dozu.

Ne mijenjajte dozu sami.

- Uzimajte ovaj lijek jedanput na dan u vrijeme odlaska na spavanje, s čašom vode barem 2 sata poslije večernjeg obroka (pogledajte dio 2 pod 'Lojuxta s hranom, pićem i alkoholom').
- Ovaj lijek nemojte uzimati s hranom jer uzimanje ovih kapsula s hranom može prouzročiti želučane tegobe.
- Ako uzimate drugi lijek koji snižava kolesterol vezanjem žučnih kiselina, kao što su kolesevelam ili kolestiramin, uzmite taj lijek koji veže žučne kiseline najmanje **4 sata prije ili 4 sata nakon** što ste uzeli lijek Lojuxta.

Zbog mogućih interakcija s drugim lijekovima, liječnik Vam može promijeniti vrijeme u koje ćete tijekom dana uzimati svoj lijek. Druga je mogućnost da Vam liječnik snizi dozu Lojuxte. Obavijestite svog liječnika o svakoj promjeni vezanoj uz lijekove koje uzimate.

Također, dok uzimate ovaj lijek, svakodnevno morate uzimati dodatke prehrani (suplemente) vitamina E i esencijalnih masnih kiselina (omega-3 i omega-6). Uobičajena doza koju ćete morati uzeti navedena je ispod. Upitajte liječnika ili specijalista za prehranu kako uzimati ove dodatke (suplemente). Pogledajte dio 2 pod „Lojuxta s hranom, pićem i alkoholom“.

<b>Dnevna količina</b>	
<b>Vitamin E</b>	400 IU*
<b>Omega-3</b>	<b>približno</b>
EPA	110 mg*
DHA	80 mg
ALA	210 mg
<b>Omega-6</b>	
Linolna kiselina	200 mg

\* IU – međunarodne jedinice, mg - miligrami

#### **Ako uzmete više lijeka Lojuxta nego što ste trebali**

Odmah se obratite svome liječniku ili ljekarniku.

#### **Ako ste zaboravili uzeti lijek Lojuxta**

Dovoljno je da uzmete svoju redovnu dozu u uobičajeno vrijeme sljedećeg dana. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

#### **Ako prestanete uzimati lijek Lojuxta**

Ako prestanete uzimati ovaj lijek, kolesterol Vam se opet može povisiti. Prije nego što prestanete uzimati ovaj lijek morate se obratiti svom liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

#### **Ozbiljne nuspojave:**

- Često su prijavljivani poremećeni rezultati krvnih pretraga za procjenu funkcije jetre (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba). Znakovi i simptomi tegoba s jetrom uključuju:
  - mučninu
  - povraćanje
  - bol u trbuhu
  - bolove u mišićima
  - vrućicu
  - koža ili bjeloočnice postanu žute boje
  - umorniji ste nego inače
  - osjećate se kao da imate gripu

**Odmah obavijestite liječnika** ako imate bilo koji od ovih simptoma jer će liječnik možda odlučiti prekinuti terapiju.



Zabilježene su također sljedeće nuspojave:

**Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):**

- proljev
- mučnina i povraćanje
- bol u truhu, nelagoda ili nadutost trbuha
- oslabljen apetit
- probavne tegobe
- vjetrovi
- zatvor
- gubitak težine

**Česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba):**

- upala želuca i crijeva koja uzorkuje proljev i povraćanje
- regurgitacija (vraćanje hrane)
- podrigivanje
- osjećaj nepotpunog pražnjenja crijeva (stolice), potreba za hitnim pražnjenjem crijeva
- krvarenje iz rektuma (čmara) ili krv u stolici
- omaglica, glavobolja, migrena
- umor, nedostatak energije ili opća slabost
- povećana, oštećena ili masna jetra
- ljubičaste kožne promjene, čvrste kvržice na koži, osip, žute kvržice na koži
- promjene nalaza pretraga zgrušavanja krvi
- promjene broja krvnih stanica
- smanjenje razina kalija, karotena, vitamina E, vitamina K u Vašoj krvi
- mišićni grčevi

**Manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba):**

- gripa ili prehlada, vrućica, upala sinusa, kašalj
- niski broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- dehidracija, suha usta
- pojačan apetit
- žarenje ili peckanje kože;
- oticanje oka
- čir ili bolno mjesto u grlu
- povraćanje krvi
- suha koža
- mjehurići na koži
- prekomjerno znojenje
- bol u zglobovima ili oticanje zglobova šaka ili stopala
- bol u mišićima
- krv ili proteini u mokraći
- bol u prsnom košu
- promjene u načinu hoda
- nepravilni nalazi pretrage plućne funkcije

**Nepoznato (iz dostupnih podataka nije moguće utvrditi učestalost)**

- gubitak kose (alopecija)
- bol u mišićima (mijalgija)
- gubitak tekućine koji može izazvati glavobolju, suha usta, omaglicu, umor ili nesvjesticu (dehidracija)

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem

nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati lijek Lojuxta

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici ili kutiji iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove mjere pomoći će u zaštiti okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Lojuxta sadrži

- Djelatna tvar je lomitapid.  
Lojuxta 5 mg: jedna tvrda kapsula sadrži lomitapidmesilat koji odgovara 5 mg lomitapida.  
Lojuxta 10 mg: jedna tvrda kapsula sadrži lomitapidmesilat koji odgovara 10 mg lomitapida.  
Lojuxta 20 mg: jedna tvrda kapsula sadrži lomitapidmesilat koji odgovara 20 mg lomitapida.
- Drugi sastojci su: prethodno geliran škrob, natrijev škroboglikolat (vrsta A), mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat, koloidni bezvodni silicijev dioksid i magnezijev stearat (podatke o laktozi hidrat pogledajte u dijelu 2. pod „Lojuxta sadrži laktozu“).

Ovojnica kapsule:

- Ovojnica kapsule od 5 mg i 10 mg sadrži želatinu, titanijev dioksid (E171) i crveni željezov oksid (E172).
- Ovojnica kapsule od 20 mg sadrži želatinu i titanijev dioksid (E171).
- Sve kapsule imaju oznake otisnute jestivom tintom za označavanje.

### Kako Lojuxta izgleda i sadržaj pakiranja

- Lojuxta 5 mg tvrde kapsule imaju narančastu kapicu i narančasto tijelo s oznakom „5 mg“ otisnutom na tijelu, i „A733“ na kapici crnom bojom.
- Lojuxta 10 mg tvrde kapsule imaju narančastu kapicu i bijelo tijelo s oznakom „10 mg“ otisnutom na tijelu, i „A733“ na kapici crnom bojom.
- Lojuxta 20 mg tvrde kapsule imaju bijelu kapicu i bijelo tijelo s oznakom „20 mg“ otisnutom na tijelu, i „A733“ na kapici crnom bojom.

Veličine pakiranja: 28 kapsula

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Amryt Pharmaceuticals DAC  
45 Mespil Road  
Dublin 4  
Irska

## **Proizvođač**

HÄLSA Pharma GmbH  
Hafenweg 18-20  
48155 Münster  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

### **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

### **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

**España**

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

**France**

Amryt Pharmaceuticals SAS  
235, avenue le Jour se Lève  
92 100 Boulogne-Billancourt  
Tél : +33 1 70 77 82 37  
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

**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 (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

**Drugi izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

**Lojuxta 30 mg tvrde kapsule**  
**Lojuxta 40 mg tvrde kapsule**  
**Lojuxta 60 mg tvrde kapsule**  
lomitapid

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojave i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im štetiti, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Lojuxta i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Lojuxta
3. Kako uzimati lijek Lojuxta
4. Moguće nuspojave
6. Kako čuvati lijek Lojuxta
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Lojuxta i za što se koristi**

Lojuxta sadrži djelatnu tvar pod nazivom lomitapid. Lomitapid je lijek koji djeluje na lipide tako što blokira djelovanje „mikrosomalne bjelančevine za prijenos triglicerida“. Ta bjelančevina se nalazi u jetri i stanicama crijeva gdje je uključena u 'uklapanje' masnih tvari u veće čestice koje se zatim otpuštaju u optok krvi. Blokiranjem te bjelančevine lijek snižava razinu masti i kolesterola (lipida) u krvi.

Lojuxta se primjenjuje za liječenje odraslih bolesnika s vrlo visokom razinom kolesterola zbog stanja koje je nasljedno u njihovim obiteljima (homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija ili HoFH). Bolest se obično nasljeđuje od majke i od oca koji također imaju visoki kolesterol, a naslijedili su ga od svojih roditelja. Bolesnik ima vrlo visoku razinu „lošeg“ kolesterola od ranog djetinjstva. „Loš“ kolesterol može dovesti do srčanih napadaja, moždanog udara ili drugih događaja u ranoj dobi. Lojuxta se uzima uz dijetu s malim udjelom masti i drugim lijekovima za snižavanje lipida s ciljem smanjenja razine kolesterola.

Lojuxta može sniziti razine u krvi:

- lipoproteina male gustoće (LDL) kolesterol („loš“ kolesterol)
- ukupnog kolesterola
- apolipoproteina B, proteina koji prenosi „loš kolesterol“ u krvi
- triglicerida (masti koje se nalaze u krvi).

## 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Lojuxta

### Nemojte uzimati lijek Lojuxta

- ako ste alergični na lomitapid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako imate tegoba s jetrom ili abnormalne nalaze testova za procjenu jetrene funkcije čiji uzrok je nepoznat
- ako imate tegobe s crijevima ili se hrana ne može apsorbirati iz crijeva
- ako uzimate više od 40 mg simvastatina na dan (drugi lijek za snižavanje kolesterola)
- ako uzimate bilo koji od ovih lijekova koji utječu na način na koji se lomitapid razgrađuje u tijelu:
  - itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol, posakonazol (za gljivične infekcije)
  - telitromicin, klaritromicin, eritromicin (protiv bakterijskih infekcija)
  - indinavir, nelfinavir, sakvinavir (protiv infekcije HIV-a)
  - diltiazem, verapamil (protiv visokog krvnog tlaka ili angine) te dronedaron (za regulaciju srčanog ritma)
- ako ste trudni, pokušavate zatrudnjati ili mislite da biste mogli biti trudni (pogledajte dio 2. pod 'Trudnoća i dojenje').

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Lojuxta:

- ako ste imali tegoba s jetrom uključujući tegobe s jetrom dok ste uzimali druge lijekove. Ove kapsule mogu uzrokovati nuspojave koje mogu biti i simptomi bolesti jetre. Te su nuspojave navedene u dijelu 4 i morate **odmah obavijestiti liječnika** ako imate bilo koji od navedenih znakova i simptoma, jer mogu biti uzrokovani oštećenjem jetre. Prije nego što počnete uzimati ove kapsule, ako Vam se povećava doza te redovito tijekom liječenja, liječnik će Vas uputiti da napravite krvne pretrage radi provjere funkcije jetre. Krvne pretrage pomažu liječniku prilagoditi dozu koja Vam je potrebna. Ako nalazi Vaših pretraga pokažu da imate tegoba s jetrom, liječnik Vam može odlučiti smanjiti dozu ili obustaviti terapiju.

U nekim slučajevima može doći do gubitka tekućine/dehidracije, npr. u slučaju povraćanja, mučnine ili proljeva. Važno je izbjeći dehidraciju uzimanjem dovoljne količine tekućine (vidjeti dio 4.).

### Djeca i adolescenti

Nisu provedena ispitivanja u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Stoga se upotreba ovog lijeka u djece i adolescenata ne preporuča.

### Drugi lijekovi i Lojuxta

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Drugi lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Lojuxta. S lijekom Lojuxta nemojte uzimati nijedan od ovih lijekova:

- neke lijekove protiv bakterijskih, gljivičnih infekcija ili infekcije HIV-om (pogledajte dio 2. pod 'Ne uzimajte lijek Lojuxta')
- neke lijekove protiv visokog krvnog tlaka, srčane angine ili za regulaciju srčanog ritma (pogledajte dio 2. pod 'Ne uzimajte lijek Lojuxta').

Također morate obavijestiti liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova jer će možda biti potrebno promijeniti Vašu dozu Lojuxte:

- lijekove koji snižavaju kolesterol (npr. atorvastatin)
- kombinirane kontracepcijske tablete koje se uzimaju na usta (npr. etinilestradiol, norgestimat)
- glukokortikoide (npr. beklometazon, prednizolon), steroidne lijekove kojima se liječi upala u stanjima kao što su teška astma, artritis

- lijekove za liječenje raka (npr. bikalutamid, lapatinib, metotreksat, nilotinib, pazopanib, tamoksifen) ili mučnine/povraćanja uzrokovane lijekovima protiv raka (npr. fosaprepitant)
- lijekove za smanjenje aktivnosti imunskog sustava (npr. ciklosporin, takrolimus)
- lijekove za liječenje bakterijskih ili gljivičnih infekcija (npr. nafcilin, azitromicin, roksitromicin, klotrimazol)
- lijekove za liječenje i sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka (npr. cilostazol, tikagrelor)
- lijekove za liječenje angine – bol u prsnom košu srčanog podrijetla (npr. ranolazin)
- lijekove za snižavanje krvnog tlaka (npr. amlodipin, lacidipin)
- lijekove za regulaciju srčanog ritma (npr. amiodaron)
- lijekove protiv epilepsije (npr. fenobarbital, karbamazepin, fenitoin)
- lijekove za liječenje dijabetesa (npr. pioglitazon, linagliptin)
- lijekove za liječenje tuberkuloze (e.g. izoniazid, rifampicin)
- tetraciklinske antibiotike za liječenje infekcija kao što su infekcije mokraćnog sustava
- lijekove za liječenje anksioznih poremećaja i depresije (npr. alprazolam, fluoksetin, fluvoksamin)
- antacide (npr. ranitidin, cimetidin)
- aminoglutetimid – lijek kojim se liječi Cushingov sindrom
- lijekove za liječenje teških akni (e.g. izotretinoin)
- paracetamol – protiv bolova
- lijekove za liječenje cistične fibroze (npr. ivakaftor)
- lijekove za liječenje mokraćne inkontinencije (e.g. propiverin)
- lijekove za liječenje niske razine natrija u krvi (npr. tolvaptan)
- lijekove za liječenje prekomjerne pospanosti tijekom dana (npr. modafinil)
- neke biljne lijekove
  - gospina trava (protiv depresije)
  - ginkgo (za poboljšanje pamćenja)
  - kanadska žutika (protiv upale i infekcije).

Lojuxta može utjecati na to kako djeluju drugi lijekovi. Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- kontracepcijske tablete koje se uzimaju na usta (pogledajte dio 2. pod ‘Trudnoća i dojenje’)
- druge lijekove za snižavanje kolesterola kao što su:
  - statini kao što je simvastatin. Rizik od oštećenja jetre povećava se ako se ovaj lijek uzima u isto vrijeme kada i statini. Mogu se također javiti bolovi u mišićima (mijalgija) i slabost u mišićima (miopatija). **Odmah se obratite liječniku ako osjetite bilo kakve neobjašnjive bolove u mišićima, ili slabost mišića.** Kada primjenjujete lijek Lojuxta ne smijete uzeti više od 40 mg simvastatina (pogledajte dio 2. pod ‘Nemojte uzimati lijek Lojuxta’).
- kumarinske antikoagulanse za razrjeđivanje krvi (npr. varfarin)
- lijekove za liječenje raka (npr. everolimus, imatinib, lapatinib, nilotinib, topotekan)
- lijekove za smanjenje aktivnosti imunskog sustava (npr. sirolimus)
- lijekove za liječenje HIV-a (npr. maravirok)
- lijekove za liječenje i sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka (npr. dabigatran eteksilat)
- lijekove za liječenje angine – bol u prsnom košu srčanog podrijetla (npr. ranolazin)
- lijekove za snižavanje krvnog tlaka (npr. talinolol, aliskiren, ambrisentan)
- lijekove za regulaciju srčanog ritma (npr. digoksin)
- lijekove za liječenje dijabetesa (npr. saksagliptin, sitagliptin)
- lijekove za liječenje gihta (e.g. kolhicin)
- lijekove za liječenje niske razine natrija u krvi (e.g. tolvaptan)
- antihistaminske lijekove za liječenje peludne groznice (npr. feksofenadin).

### **Lojuxta s hranom, pićem i alkoholom**

- Nemojte piti nikakvu vrstu soka od grejpa.
- Tijekom liječenja Lojuxtom ne preporučuje se uzimanje alkohola.
- Ako konzumirate ulje pepermintna ili seviljske naranče, možda Vam je potrebno prilagoditi dozu lijeka Lojuxta.
- Da biste smanjili vjerojatnost želučanih tegoba morate se pridržavati dijete s malim udjelom masti dok uzimate ovaj lijek. Savjetujte se sa stručnjakom za prehranu kako biste saznali što možete jesti dok uzimate lijek Lojuxta.

### **Trudnoća i dojenje**

Nemojte uzimati ovaj lijek ako ste trudni, pokušavate zatrudnjeti ili mislite da biste mogli biti trudni jer postoji mogućnost da ovaj lijek naštetiti nerođenom djetetu. Ako zatrudnite dok uzimate ovaj lijek, odmah se javite liječniku i prestanite uzimati kapsule.

#### **Trudnoća**

- Prije nego što započnete liječenje, morate potvrditi da niste trudni te da primjenjujete učinkovitu kontracepciju kako Vam je savjetovao liječnik. Ako uzimate kontracepcijske tablete, a već više od 2 dana patite od proljeva ili povraćanja, morate upotrijebiti neku drugu metodu kontracepcije (npr. prezervative, dijafragmu) i koristiti je još 7 dana nakon što Vam prestanu simptomi.
- Ako nakon što ste počeli terapiju lijekom Lojuxta odlučite da biste htjeli zatrudnjeti, molimo obavijestite o tome liječnika jer Vam treba promijeniti terapiju.

#### **Dojenje**

- Nije poznato prelazi li Lojuxta u majčino mlijeko. Molimo obavijestite liječnika ako dojite ili planirate dojiti. Liječnik Vam može savjetovati da prekinete s uzimanjem Lojuxte ili da prestanete dojiti.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ovaj lijek može utjecati na Vašu sposobnost vožnje ili uporabe strojeva. Ako za vrijeme liječenja osjetite omaglicu, nemojte voziti ili upotrebljavati strojeve dok to ne prestane.

### **Lojuxta sadrži laktozu**

Ako vam je Vaš liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek.

## **3. Kako uzimati lijek Lojuxta**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Kapsule treba propisivati samo liječnik s iskustvom u liječenju poremećaja lipida koji će Vas također redovno kontrolirati.

Preporučena početna doza je jedna kapsula od 5 mg svakoga dana. Liječnik Vam s vremenom može polako povećavati dozu do najviše 60 mg svakoga dana. Liječnik će Vam reći:

- koju dozu uzimati i koliko dugo.
- kada povećati ili smanjiti dozu.

Ne mijenjajte dozu sami.

- Uzimajte ovaj lijek jedanput na dan u vrijeme odlaska na spavanje, s čašom vode barem 2 sata poslije večernjeg obroka (pogledajte dio 2. pod 'Lojuxta s hranom, pićem i alkoholom').
- Ovaj lijek nemojte uzimati s hranom jer uzimanje ovih kapsula s hranom može prouzročiti želučane tegobe.
- Ako uzimate drugi lijek koji snižava kolesterol vezanjem žučnih kiselina, kao što su kolesevelam ili kolestiramin, uzmite taj lijek koji veže žučne kiseline najmanje **4 sata prije ili 4 sata nakon** što ste uzeli lijek Lojuxta.



Zbog mogućih interakcija s drugim lijekovima, liječnik Vam može promijeniti vrijeme u koje ćete tijekom dana uzimati svoj lijek. Druga je mogućnost da Vam liječnik snizi dozu Lojuxte. Obavijestite svog liječnika o svakoj promjeni vezanu uz lijekove koje uzimate.

Također, dok uzimate ovaj lijek, svakodnevno morate uzimati dodatke prehrani (suplemente) vitamina E i esencijalnih masnih kiselina (omega-3 i omega-6). Uobičajena doza koju ćete morati uzeti navedena je ispod. Upitajte liječnika ili specijalista za prehranu kako uzimati ove dodatke (suplemente). Pogledajte dio 2. pod 'Lojuxta s hranom, pićem i alkoholom'.

<b>Dnevna količina</b>	
<b>Vitamin E</b>	400 IU*
<b>Omega-3</b>	<b>približno</b>
EPA	110 mg*
DHA	80 mg
ALA	210 mg
<b>Omega-6</b>	
Linolna kiselina	200 mg

\* IU – međunarodne jedinice, mg - miligrami

#### **Ako uzmete više lijeka Lojuxta nego što ste trebali**

Odmah se obratite svome liječniku ili ljekarniku.

#### **Ako ste zaboravili uzeti lijek Lojuxta**

Dovoljno je da uzmete svoju redovnu dozu u uobičajeno vrijeme sljedećeg dana. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

#### **Ako prestanete uzimati lijek Lojuxta**

Ako prestanete uzimati ovaj lijek, kolesterol Vam se opet može povisiti. Prije nego što prestanete uzimati ovaj lijek morate se obratiti svom liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

## **4.    Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

#### **Ozbiljne nuspojave:**

- Često su prijavljivani poremećeni rezultati krvnih pretraga za procjenu funkcije jetre (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba). Znakovi i simptomi tegoba s jetrom uključuju:
  - mučninu
  - povraćanje
  - bol u trbuhu
  - bolove u mišićima
  - vrućicu
  - koža ili bjeloočnice postanu žute boje
  - umorniji ste nego inače
  - osjećate se kao da imate gripu

**Odmah obavijestite liječnika** ako imate bilo koji od ovih simptoma jer će liječnik možda odlučiti prekinuti terapiju.

Zabilježene su također sljedeće nuspojave:

**Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):**

- proljev
- mučnina i povraćanje
- bol u truhu, nelagoda ili nadutost trbuha
- oslabljen apetit
- probavne tegobe
- vjetrovi
- zatvor
- gubitak težine

**Česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba):**

- upala želuca i crijeva koja uzorkuje proljev i povraćanje
- regurgitacija (vraćanje hrane)
- podrigivanje
- osjećaj nepotpunog pražnjenja crijeva (stolice), potreba za hitnim pražnjenjem crijeva
- krvarenje iz rektuma (čmara) ili krv u stolici
- omaglica, glavobolja, migrena
- umor, nedostatak energije ili opća slabost
- povećana, oštećena ili masna jetra
- ljubičaste kožne promjene, čvrste kvržice na koži, osip, žute kvržice na koži
- promjene nalaza pretraga zgrušavanja krvi
- promjene broja krvnih stanica
- smanjenje razina kalija, karotena, vitamina E, vitamina K u Vašoj krvi
- mišićni grčevi

**Manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba):**

- gripa ili prehlada, vrućica, upala sinusa, kašalj
- niski broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- dehidracija, suha usta
- pojačan apetit
- žarenje ili peckanje kože;
- oticanje oka
- čir ili bolno mjesto u grlu
- povraćanje krvi
- suha koža
- mjehurići na koži
- prekomjerno znojenje
- bol u zglobovima ili oticanje zglobova šaka ili stopala
- bol u mišićima
- krv ili proteini u mokraći
- bol u prsnom košu
- promjene u načinu hoda
- nepravilni nalazi pretrage plućne funkcije

**Nepoznato (iz dostupnih podataka nije moguće utvrditi učestalost)**

- gubitak kose (alopecija)
- bol u mišićima (mijalgija)
- gubitak tekućine koji može izazvati glavobolju, suha usta, omaglicu, umor ili nesvjesticu (dehidracija)

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem

nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati lijek Lojuxta

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici ili kutiji iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove mjere pomoći će u zaštiti okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Lojuxta sadrži

- Djelatna tvar je lomitapid.  
Lojuxta 30 mg: jedna tvrda kapsula sadrži lomitapidmesilat koji odgovara 30 mg lomitapida.  
Lojuxta 40 mg: jedna tvrda kapsula sadrži lomitapidmesilat koji odgovara 40 mg lomitapida.  
Lojuxta 60 mg: jedna tvrda kapsula sadrži lomitapidmesilat koji odgovara 60 mg lomitapida.
- Drugi sastojci su: prethodno geliran škrob, natrijev škroboglikolat (vrsta A), mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat, koloidni bezvodni silicijev dioksid i magnezijev stearat (podatke o laktozi hidrat pogledajte u dijelu 2. pod 'Lojuxta sadrži laktozu').

Ovojnica kapsule:

- Ovojnica kapsule od 30 mg sadrži želatinu, titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172) i žuti željezov oksid (E172).
- Ovojnica kapsule od 40 mg sadrži želatinu, titanijev dioksid (E171) i žuti željezov oksid (E172).
- Ovojnica kapsule od 60 mg sadrži želatinu i titanijev dioksid (E171) i žuti željezov oksid (E172).
- Sve kapsule imaju oznake otisnute jestivom tintom za označavanje.

### Kako Lojuxta izgleda i sadržaj pakiranja

- Lojuxta 30 mg tvrde kapsule imaju narančastu kapicu i žuto tijelo s oznakom „30 mg“ otisnutom na tijelu, i „A733“ na kapici crnom bojom.
- Lojuxta 40 mg tvrde kapsule imaju žutu kapicu i bijelo tijelo s oznakom „40 mg“ otisnutom na tijelu, i „A733“ na kapici crnom bojom.
- Lojuxta 60 mg tvrde kapsule imaju žutu kapicu i žuto tijelo s oznakom „60 mg“ otisnutom na tijelu, i „A733“ na kapici crnom bojom.

Veličine pakiranja:

28 kapsula

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Amryt Pharmaceuticals DAC  
45 Mespil Road  
Dublin 4  
Irska

## **Proizvođač**

HÄLSA Pharma GmbH  
Hafenweg 18-20  
48155 Münster  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

### **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

### **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

**España**

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

**France**

Amryt Pharmaceuticals SAS  
235, avenue le Jour se Lève  
92 100 Boulogne-Billancourt  
Tél : +33 1 70 77 82 37  
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

**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 (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

**Drugi izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.