

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Lojuxta 5 mg hörð hylki
Lojuxta 10 mg hörð hylki
Lojuxta 20 mg hörð hylki
Lojuxta 30 mg hörð hylki
Lojuxta 40 mg hörð hylki
Lojuxta 60 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Lojuxta 5 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur lomitapíð mesýlat sem samsvarar 5 mg af lomitapíði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hart hylki inniheldur 70,12 mg af laktósa (sem einhýdrat) (sjá kafla 4.4).

Lojuxta 10 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur lomitapíð mesýlat sem samsvarar 10 mg af lomitapíði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hart hylki inniheldur 140.23 mg af laktósa (sem einhýdrat) (sjá kafla 4.4).

Lojuxta 20 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur lomitapíð mesýlat sem samsvarar 20 mg af lomitapíði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hart hylki inniheldur 129.89 mg af laktósa (sem einhýdrat) (sjá kafla 4.4).

Lojuxta 30 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur lomitapíð mesýlat sem samsvarar 30 mg af lomitapíði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hart hylki inniheldur 194.84 mg af laktósa (sem einhýdrat) (sjá kafla 4.4).

Lojuxta 40 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur lomitapíð mesýlat sem samsvarar 40 mg af lomitapíði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hart hylki inniheldur 259.79 mg af laktósa (sem einhýdrat) (sjá kafla 4.4).

Lojuxta 60 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur lomitapíð mesýlat sem samsvarar 60 mg af lomitapíði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hart hylki inniheldur 389.68 mg af laktósa (sem einhýdrat) (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Lojuxta 5 mg hörð hylki

Hylkið er hart, appelsínugult lok/appelsínugult hylki, 19,4 mm að stærð, með áletrununum „5 mg“ á hylkinu og „A733“ á lokinu með svörtu bleki.

Lojuxta 10 mg hörð hylki

Hylkið er hart, appelsínugult lok/ hvítt hylki, 19,4 mm að stærð, með áletrununum „10 mg“ á hylkinu og „A733“ á lokinu með svörtu bleki.

Lojuxta 20 mg hörð hylki

Hylkið er hart, hvítt lok/hvítt hylki, 19,4 mm að stærð, með áletrununum „20 mg“ á hylkinu og „A733“ á lokinu með svörtu bleki.

Lojuxta 30 mg hörð hylki

Hylkið er hart, appelsínugult lok/gult hylki, 21,6 mm að stærð, með áletrununum „30 mg“ á hylkinu og „A733“ á lokinu með svörtu bleki.

Lojuxta 40 mg hörð hylki

Hylkið er hart, gult lok/hvítt hylki, 23,4 mm að stærð, með áletrununum „40 mg“ á hylkinu og „A733“ á lokinu með svörtu bleki.

Lojuxta 60 mg hörð hylki

Hylkið er hart, gult lok/gult hylki, 23,4 mm að stærð, með áletrununum „60 mg“ á hylkinu og „A733“ á lokinu með svörtu bleki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lojuxta er ætlað sem viðbót við fitulítið mataræði og önnur blóðfitulækkandi lyf, með eða án blóðskiljunar lágbéttnitupróteína (LDL), hjá fullorðnum sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun (HoFH).

Erfðafræðileg staðfesting á HoFH ætti að liggja fyrir þegar því verður við komið. Útiloka skal aðrar tegundir af hækkun á fitupróteínum í blóði, af frum- eða öðrum orsökum (t.d. nýrungaheilkenni, skjaldvakabrest).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Lojuxta á að hefja og vera undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð blóðfitusjúkdóma.

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur er 5 mg einu sinni á dag. Hægt er að auka skammtinn eftir 2 vikur, á grundvelli ásættanlegs öryggis og þols, í 10 mg og þar á eftir, á fjögurra vikna fresti að lágmarki, í 20 mg, 40 mg og upp í 60 mg sem er ráðlagður hámarksskammtur (sjá kafla 4.8).

Auka skal skammtinn smám saman til að lágmarka tíðni og alvarleika aukaverkana í meltingarfærum og hækkun á amínótransferasa.

Útsetning fyrir lomitapíði getur aukist ef það er gefið með mat. Taka skal lyfið á fastandi maga a.m.k. 2 klst. eftir kvöldmat þar sem fituinnihald máltíðar sem hefur nýlega verið neytt getur haft skaðleg áhrif á þol meltingarfæra.

Tíðni og alvarleiki aukaverkana í meltingarfærum sem tengjast notkun Lojuxta fara dvínandi samhliða mataræði með litlu fituinnihaldi. Sjúklingar ættu að fara eftir mataræði sem gefur minna en 20% orku úr fitu áður en þeir hefja meðferð og meðan á henni stendur. Veita skal sjúklingum ráðgjöf um mataræði.

Sjúklingar ættu að forðast neyslu greipaldinsafa (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Fyrir sjúklinga sem eru á stöðugum viðhaldsskammti af Lojuxta og fá atorvastatín skal annaðhvort:

- Gefa lyfin með 12 klst. millibili

EÐA

- Minnka skammtinn af Lojuxta um helming.

Sjúklingar sem fá 5 mg skammta skulu halda áfram með 5 mg.

Þá má íhuga að títra upp skammta með varkárni samkvæmt svörum á LDL-kólesteróli og öryggi/þoli. Þegar meðferð með atorvastatíni er hætt skal títra upp skammtinn af Lojuxta samkvæmt svörum á LDL-kólesteróli og öryggi/þoli.

Fyrir sjúklinga sem fá stöðugan viðhaldsskammt af Lojuxta og einhvern annan vægan CYP3A4-hemil ætti að gefa lyfjaskammtana (af Lojuxta og væga CYP3A4-hemlinum) með 12 klst. millibili.

Athuga ætti að takmarka hámarksskammtinn af Lojuxta samkvæmt æskilegri LDL-kólesteról svörum. Gæta skal sérstakrar varúðar ef fleiri en einn vægur CYP3A4-hemill er gefinn samhliða Lojuxta.

Samkvæmt athugunum á lækkingum á gildum nauðsynlegra fitusýra og E-vítamíns í klínískum rannsóknum ættu sjúklingar að taka inn fæðubótarefni daglega sem gefa þeim 400 a.e. af E-vítamíni og u.þ.b. 200 mg af línólsýru, 110 mg af eikósapentensýru (EPA), 210 mg af alfalínólsýru (ALA) og 80 mg af dókósaheksensýru (DHA) á dag meðan á meðferðinni með Lojuxta stendur.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Takmörkuð reynsla er af notkun lomitapíðs hjá sjúklingum 65 ára eða eldri. Því skal gæta sérstakrar varúðar hjá þessum sjúklingum.

Ekki er mælt með aðlögun skammta fyrir aldraða þar sem ráðlögð skömmtun felur í sér að meðferðin hefjist á lægri enda skammtabilsins og skammtar auknir gætilega eftir þoli hvers sjúklings.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki má nota lomitapíð hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi, þ.m.t. sjúklingum með óútskýrðar, viðvarandi óeðlilegar niðurstöður úr prófum á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Skömmtun hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) ætti ekki að fara yfir 40 mg á dag.

Skert nýrnastarfsemi

Skömmtun hjá sjúklingum með lokastignýrnasjúkdóm í skilun ætti ekki að fara yfir 40 mg á dag (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun lomitapíðs hjá börnum <18 ára og því er ekki mælt með notkun lyfsins hjá börnum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Ekki má nota Lojuxta hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi og sjúklingum með óútskýrðar, viðvarandi óeðlilegar niðurstöðum úr prófum á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).
- Sjúklingum með þekktan, marktækan eða langvinnan sjúkdóm í þörmum, s.s. bólgusjúkdóm í þörmum eða vanfrásog.
- Samhliða gjöf á >40 mg af simvastatíni (sjá kafla 4.5).
- Samhliða notkun á Lojuxta og öflugum eða miðlungsöflugum cýtókróm P450 (CYP) 3A4-hemlum (t.d. azól-sveppalyfjum eins og ítrakónazóli, flúkónazóli, ketókónazóli, vorikónazóli, posakónazóli; sýklalyfjum úr flokki makrólíða eins og erýtrómýsíní eða klarítrómýsíní; sýklalyfjum úr flokki ketólíða eins og telítrómýsíní; HIV-próteasahemlum; kalsíumgangalokunum diltíazemi og verapamíli og drónedaróni við hjartsláttartruflunum (sjá kafla 4.5)).
- Meðganga (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Óeðlileg lifrarendím og eftirlit með lifrarstarfsemi

Lomitapíð getur orsakað aukningu á lifrarendímunum alanínamínótransferasa [ALT] og aspartatamínótransferasa [AST] og fituhrönnun lifrar (sjá kafla 5.1). Engar samhliða eða síðari klínískt marktækar hækkningar hafa komið fram á gildum bílírúbíns, INR eða alkalínfosfatasa í sermi. Ekki er þekkt að hve miklu leyti fituhrönnun lifrar sem tengist lomitapíði stuðlar að aukningu á amínótransferasa. Breytingar á lifrarendímum geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur, en koma oftast fram við skammtaaukningu.

Þótt ekki hafi borist tilkynningar um truflanir á lifrarstarfsemi (aukinn amínótransferasi með hækkun á bílírúbíní eða INR [International Normalized Ratio]) eða lifrabilun er það áhyggjuefni að lomitapíð kunni að valda fitulífur sem getur svo þróast í skorpulífur á nokkrum árum. Ólíklegt þykir að klínísku rannsóknirnar sem studdu öryggi og verkun lomitapíðs í HoFH hefðu getað greint þessa neikvæðu niðurstöðu með hliðsjón af stærð þeirra og lengd.

Eftirlit með prófum á lifrarstarfsemi

Áður en meðferð með Lojuxta er hafin skal mæla gildin á ALT, AST, alkalískum fosfatasa, heildarþéttni bílírúbíns, gamma-glútamýltransferasa (gamma-GT) og albúmíni í sermi. Ekki má nota lyfið hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi og sjúklingum með óútskýrðar, viðvarandi óeðlilegar niðurstöður úr prófum á lifrarstarfsemi. Ef próf sem tengjast lífuru eru óeðlileg við upphafsgildi skal íhuga að hefja meðferð með lyfinu eftir að sérfræðingur í lifrarsjúkdómum hefur framkvæmt viðeigandi rannsókn og frávikin í upphafsgildum hafa verið útskýrð eða leyst.

Á fyrsta árinu skal gera mælingar á prófum sem tengjast lífuru (a.m.k. á ALT og AST) áður en hver skammtur er aukinn eða mánaðarlega, hvort sem verður fyrir. Að loknu fyrsta árinu skal gera þessi próf a.m.k. á 3 mánaða fresti og áður en skammtur er aukinn. Komi fram aukning á gildum amínótransferasa skal minnka skammtinn af Lojuxta og hætta meðferðinni ef aukningin er viðvarandi eða klínískt marktæk (sjá upplýsingar í töflu 1 um sérstakar ráðleggingar).

Aðlögun skammta í samræmi við aukningu aminótransferasa í lifur

Tafla 1 er samantekt á ráðleggingum varðandi aðlögun skammta og eftirlit með sjúklingum sem sýna aukinn aminótransferasa í meðferð með Lojuxta.

Tafla 1: Aðlögun skammta og eftirlit með sjúklingum með aukningu á aminótransferösom

ALT eða AST	Ráðleggingar varðandi meðferð og eftirlit*
≥3x og <5x eðlileg efri viðmiðunarmörk	<ul style="list-style-type: none">• Staðfestið aukningu með endurtekinni mælingu innan einnar viku.• Ef staðfesting fæst skal minnka skammtinn og framkvæma frekari próf tengd lifur, hafi þau ekki þegar verið gerð (s.s. á alkalískum fosfatasa, heildarþéttni bilírúbíns og INR).• Endurtakið prófin vikulega og stöðvið skömmtun ef vísbendingar um óeðlilega lifrarstarfsemi koma fram (aukning á bilírúbíni eða INR), ef gildi aminótransferasa fara 5x yfir eðlileg efri viðmiðunarmörk eða þegar gildi aminótransferasa lækka ekki undir 3x eðlileg efri viðmiðunarmörk innan u.þ.b. 4 vikna. Vísið sjúklingum með viðvarandi aukningu á aminótransferasa >3x eðlilegum efri viðmiðunarmörkum til sérfræðings í lifrarsjúkdómum til frekari rannsókna.• Ef meðferð með Lojuxta er haldið áfram þegar gildi aminótransferasa hafa farið undir 3x eðlileg efri viðmiðunarmörk skal íhuga skammtaminnkun og tíðara eftirlit með prófum sem tengjast lifur.
≥5x eðlileg efri viðmiðunarmörk	<ul style="list-style-type: none">• Stöðvið skömmtun og framkvæmið frekari próf tengd lifur, hafi þau ekki þegar verið gerð (s.s. á alkalískum fosfatasa, heildarþéttni bilírúbíns og INR). Ef gildi aminótransferasa lækka ekki undir 3x eðlileg efri viðmiðunarmörk innan u.þ.b. 4 vikna skal vísa sjúklingnum til sérfræðings í lifrarsjúkdómum til frekari rannsókna.• Ef meðferð með Lojuxta er haldið áfram þegar gildi aminótransferasa hafa náð undir 3x eðlilegum efri viðmiðunarmörkum skal minnka skammtinn og auka eftirlit með prófum sem tengjast lifur.

*Ráðleggingar byggðar á eðlilegum efri viðmiðunarmörkum sem eru u.þ.b. 30-40 alþjóðaeiningar/l.

Þegar klínísk einkenni um lifrarskemmdir (s.s. ógleði, uppköst, verkur í kviðarholi, hiti, gula, svefnhöfgi, flensulík einkenni), aukning á bilírúbíni ≥2x eðlileg efri viðmiðunarmörk eða virkur lifrarsjúkdómur fylgja aukningu á aminótransferasa skal hætta meðferð með Lojuxta og vísa sjúklingnum til sérfræðings í lifrarsjúkdómum til frekari rannsókna.

Hugsanlega skal hefja meðferð aftur ef talið er að ávinningur af henni vegi þyngra en áhættan sem tengist hugsanlegum lifrarsjúkdómi.

Fituhrönnun lifrar og hætta á versnun lifrarsjúkdóms

Í samræmi við verkunarhátt lomitapíðs sást aukning á fituinnihaldi í lifur hjá flestum sjúklingum í meðferð með lyfinu. Í opinni, 3. stigs rannsókn fengu 18 af 23 sjúklingum með HoFH fituhrönnun lifrar (fita í lifur >5,56%) mælt með segulómun með litrófsgreiningu (MRS) (sjá kafla 5.1). Miðgildið fyrir heildaraukningu fitu í lifur var 6% eftir bæði 26 og 78 vikur, frá því að vera 1% við upphafsgildi, mælt með MRS. Fituhrönnun lifrar er áhættuþáttur fyrir versnandi lifrarsjúkdóma þ.m.t. fitulifur og skorpulifur. Afleiðingarnar af fituhrönnun lifrar sem tengist meðferð með lomitapíði til lengri tíma eru óþekktar. Klínísk gögn benda til þess að fitusöfnun í lifur gangi til baka eftir að meðferð með Lojuxta er stöðvuð en ekki er þekkt hvort vefjafræðilegar afleiðingar haldist, einkum eftir langtímanotkun.

Eftirlit með vísbendingum um versnandi lifrarsjúkdóm

Skimun fyrir fitulifur/bandvefsmyndun skal fara fram reglulega við upphafsgildi og árlega samkvæmt eftirfarandi mati á myndgreiningu og lífmerkjum:

- Myndataka sem sýnir teygjanleika vefja, t.d. Fibroscan, hljóðeðlisfræðileg geislun með höggkrafti (e. acoustic radiation force impulse, ARFI) eða segulómun (MR) fyrir teygjanleika
- Gamma-GT og albúmín í sermi til að greina hugsanlegan lifrarskaða
- Að minnsta kosti eitt merki úr hverjum af eftirfarandi flokkum:
 - Hánæmismæling á C-hvarfgjörnu prótíni (hs-CRP), sökk (ESR), CK-18 brot, NashTest (lifrabólga)
 - Enhanced Liver Fibrosis [ELF] panel, Fibrometer, AST-/ALT-hlutföll, Fib-4 stig, Fibrotest (bandvefsaukning í lifur)

Frankvæmd þessara prófa og túlkun á niðurstöðum þeirra ætti að byggjast á samstarfi meðferðarlæknisins og sérfræðings í lifrarsjúkdómum. Íhuga ætti að taka vefjasýni úr lifur hjá sjúklingum með niðurstöður prófa sem benda til þess að þeir hafi fitulifur eða bandvefsmyndun.

Ef staðfest er með vefjasýni að um fitulifur eða bandvefsmyndun sé að ræða skal endurmeta ávinning og áhættu og stöðva meðferðina ef þörf krefur.

Vessaþurrð

Eftir markaðssetningu lyfsins hafa tilvik vessaþurrðar og sjúkrahússinnlagnar verið tilkynnt hjá sjúklingum í meðferð með lomitapíði. Fræða skal sjúklinga í meðferð með lomitapíði um hugsanlega hættu á vessaþurrð í tengslum við aukaverkanir í meltingarfærum og grípa til varúðarráðstafana til að forðast vökvatap.

Samtímis notkun CYP3A4-hemla

Lomitapíð virðist vera næmt hvarfefni fyrir umbrot á CYP3A4. CYP3A4-hemlar auka útsetningu fyrir lomitapíði og öflugir hemlar auka útsetninguna um það bil 27-falt. Ekki má nota miðlungsöfluga eða öfluga CYP3A4-hemla samtímis Lojuxta (sjá kafla 4.3). Í klínísku rannsóknunum á lomitapíði þróaðist umtalsverð aukning á amínótransferasa (ALT 24x eðlileg efri viðmiðunarmörk, AST 13x eðlileg efri viðmiðunarmörk) hjá einum sjúklingi með HoFH innan nokkurra daga frá því að meðferð með öfluga CYP3A4-hemlinum klarítrómýsini hófst. Verði ekki komist hjá meðferð með miðlungsöflugum eða öflugum CYP3A4-hemlum skal hætta notkun Lojuxta meðan á henni stendur.

Búast má við því að vægir CYP3A4-hemlar auki útsetningu fyrir lomitapíði þegar þeir eru teknir samhliða. Þegar lyfið er gefið með atorvastatíni skal annaðhvort láta 12 klst. líða á milli töku lyfjanna eða minnka skammtinn af Lojuxta um helming (sjá kafla 4.2). Þegar Lojuxta er gefið með einhverjum öðrum vægum CYP3A4-hemli á að láta 12 klst. líða milli töku lyfjanna.

Samtímis notkun CYP3A4-örva

Búast má við því að lyf sem örva CYP3A4 auki hraða og umfang á umbrotum lomitapíðs. Áhrif CYP3A4-örva eru tímaháð og það getur tekið a.m.k. 2 vikur frá upphafi þar til þeir ná hámarksáhrifum. Aftur á móti getur það tekið a.m.k. 2 vikur að draga úr virkjun CYP3A4 eftir að meðferð er hætt.

Samhliða gjöf með CYP3A4-örvum er talin geta dregið úr áhrifum lomitapíðs. Sérhver áhrif á verkun er líkleg til að vera breytileg. Þegar CYP3A4-örvar (þ.e. amínóglútetímíð, nafsillín, bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð, fenóbarbítal, rífampisín, karbamazepín, píóglítazón, sykusterar, modafiníl og

fenýtóin) eru gefnir samhliða Lojuxta skal hafa í huga mögulegar milliverkanir sem hafa áhrif á verkun. Forðast skal notkun jóhannesarjurtar með Lojuxta.

Mælt er með því að mæla oftast LDL-kólesteról meðan á slíkri samhliða notkun stendur og íhuga skammtaaukningu á Lojuxta til að tryggja að æskileg gildi fyrir verkun haldist ef CYP3A4-örvinn er ætlaður til langtímanotkunar. Þegar meðferð með CYP3A4-örva er hætt skal hafa í huga möguleikann á aukinni útsetningu og að hugsanlega sé þörf á að minnka skammtinn af Lojuxta.

Samtímis notkun HMG-CoA redúktasahemla („statína“)

Lomitapíð eykur plasmabéttni statína. Fylgjast skal með sjúklingum sem fá Lojuxta í viðbótarmeðferð með statíni með tilliti til aukaverkana tengdum notkun á statínum í háum skömmtum. Í einstaka tilfellum valda statín vöðvakvilla. Í sjaldgæfum tilfellum getur vöðvakvilli tekið á sig mynd rákvöðvalýsu með eða án bráðrar nýrnabilunar, sem afleiðing af vöðvarauðamigu, og leitt til dauða. Upplýsa skal alla sjúklinga sem fá lomitapíð til viðbótar við statín um hugsanlega aukna hættu á vöðvakvilla og gefa þeim fyrirmæli um að tilkynna strax um alla óútskýrða vöðvaverki, eymsli eða máttleysi í vöðvum. Ekki ætti að nota skammta af simvastatíni sem eru >40 mg með Lojuxta (sjá kafla 4.3).

Greipaldinsafi

Sleppa verður neyslu greipaldinsafa meðan sjúklingar eru í meðferð með Lojuxta.

Hætta á segavarnaráhrifum við skammta yfir eða undir meðferðarskömmtum, með segavarnarlyfjum að stofni til úr kúmaríni

Lomitapíð eykur plasmabéttni varfaríns. Aukning á skammti af Lojuxta getur leitt til segavarnaráhrifa sem eru meiri en við meðferðarskammta og minnkun á skammti getur valdið segavarnaráhrifum sem eru minni en við meðferðarskammta. Erfiðleikar við að ná stjórn á INR urðu þess valdandi að einn af fimm sjúklingum í 3. stigs rannsókninni, sem tóku varfarín samhliða, hætti þátttöku snemma. Sjúklingar sem taka varfarín ættu að vera undir reglulegu eftirliti á INR, sérstaklega þegar breytingar hafa verið gerðar á skammti Lojuxta. Aðlaga skal varfarínskammtinn samkvæmt klínískum ábendingum.

Neysla áfengis

Áfengi getur hækkað fitugildi í lifur og leitt til lifrarskemmda eða aukið þær. Í 3. stigs rannsókninni greindu 3 af 4 sjúklingum með aukningu á ALT >5x eðlilegum efri viðmiðunarmörkum, frá áfengisneyslu sem var yfir ráðlögðum mörkum í aðferðarlýsingu rannsóknarinnar. Ekki er mælt með neyslu áfengis meðan á meðferð með lomitapíði stendur.

Lyf sem hafa eiturverkanir á lifur

Gæta skal varúðar þegar Lojuxta er notað með öðrum lyfjum með þekktar, hugsanlegar eiturverkanir á lifur eins og ísótretínóin, amíódarón, asetamínófen (>4 g/dag í ≥3 daga/viku), metótrexat, tetrasýklín og tamoxífen. Áhrifin af samtímis gjöf á lomitapíði og öðrum lyfjum sem hafa eiturverkanir á lifur eru óþekkt. Hugsanlega er ástæða til að auka eftirlit með prófum sem tengjast lifur.

Minnkað frásög á fituleysanlegum vítamínum og fitusýrum í sermi

Sökum verkunarháttar lomitapíðs í smáþarmi getur það dregið úr frásogi á fituleysanlegum næringarefnum. Sjúklingar í 3. stigs rannsókninni fengu fæðubótarefni daglega sem innihéldu E-vítamín, línólsýru, alfalínólensýru (ALA), eikósapentensýru (EPA) og dókósaheksensýru (DHA). Í rannsókninni lækkuðu miðgildin fyrir E-vítamín, ALA, línólsýru, EPA, DHA og arakídónsýru í sermi frá upphafsgildi til viku 26 en héldust yfir lægri mörkum viðmiðunarþilsins. Ekki komu fram neikvæðar klínískar afleiðingar af þessum lækkunum í meðferð með lomitapíði í allt að 78 vikur. Sjúklingar í meðferð með Lojuxta ættu að taka inn fæðubótarefni daglega sem innihalda

400 alþjóðlegar einingar af E-vítamíni og u.þ.b. 200 mg af línólsýru, 210 mg alfalínólensýru (ALA), 110 mg eikósapentensýru (EPA) og 80 mg dókósahehexensýru (DHA).

Getnaðarvarnir kvenna á barneignaraldri

Áður en meðferð hjá konum á barneignaraldri hefst skal veita þeim viðeigandi ráðleggingar um öruggar getnaðarvarnir og þær skulu byrja að nota þær. Sjúklingar sem nota getnaðarvarnir sem innihalda estrógen til inntöku skulu upplýstir um mögulega minnkun á virkni þeirra vegna niðurgangs og/eða uppkasta (sjá kafla 4.5). Getnaðarvarnir til inntöku sem innihalda estrógen eru vægir CYP3A4-hemlar (sjá kafla 4.2).

Ráðleggja skal konum að hafa tafarlaust samband við lækni og hætta að nota Lojuxta ef þær verða þungaðar (sjá kafla 4.6).

Laktósi

Lojuxta inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaþþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á lomitapíð og aðrar milliverkanir

Tafla 2: Milliverkanir Lojuxta við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyf	Áhrif á þéttni lomitapíðs	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf með Lojuxta
Lyf sem hamla CYP3A4	<p>Þegar 60 mg skammtur af lomitapíði var gefinn samhliða 200 mg af ketókónazóli tvisvar á dag, sem er öflugur hemill CYP3A4, jókst AUC fyrir lomitapíð u.þ.b. 27-falt og C_{max} u.þ.b. 15-falt.</p> <p>Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á milliverkunum milli miðlungsöflugra CYP3A4-hemla og lomitapíðs.</p> <p>Gert er ráð fyrir að miðlungsöflugir CYP3A4-hemlar hafi umtalsverð áhrif á lyfjahvörf lomitapíðs. Búast má við 4-10 faldri aukningu á útsetningu fyrir lomitapíði við notkun á miðlungsöflugum CYP3A4-hemli á grundvelli rannsóknarinnar sem gerð var á öfluga CYP3A4-hemlinum ketókónazóli og byggt á rannsóknarsögulegum gögnum fyrir midazolam, könnunarefni CYP3A4.</p> <p>Búast má við því að vægir CYP3A4-hemlar auki útsetningu</p>	<p>Ekki má nota öfluga eða miðlungsöfluga hemla CYP3A4 með Lojuxta. Ef meðferð með azól-sveppalyfjum (t.d. ítrakónazóli, ketókónazóli, flúkónazóli, vorikónazóli, posakónazóli); drónedaróni við hjartsláttartruflunum; sýklalyfjum úr flokki makrólíða (t.d. erytrómýsini, klarítrómýsini); sýklalyfjum úr flokki ketólíða (t.d. telítrómýsini); HIV-próteasahemlum eða kalsíumgangalokunum diltiazemi og verapamíli er óhjákvæmileg skal gera hlé á meðferð með Lojuxta meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.3 og 4.4).</p> <p>Greipaldinsafi er vægur hemill CYP3A4 og gert er ráð fyrir að hann auki útsetningu fyrir lomitapíði umtalsvert. Sjúklingar sem taka Lojuxta skulu forðast neyslu greipaldinsafa.</p> <p>Þegar lyfið er gefið með atorvastatíni skal annaðhvort láta 12 klst. líða á milli töku lyfjanna eða minnka skammtinn af Lojuxta um helming (sjá kafla 4.2). Þegar einhverjir aðrir vægir CYP3A4-hemlar eru teknir samhliða á að láta 12 klst. líða milli töku lyfjanna.</p> <p>Dæmi um væga CYP3A4-hemla:</p>

Lyf	Áhrif á þéttni lomitapíðs	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf með Lojuxta
	<p>fyrir lomitapíði þegar þeir eru teknir samhliða.</p> <p>Þegar 20 mg skammtur af lomitapíði var gefinn samhliða atorvastatíni, sem er vægur CYP3A4-hemill, jókst AUC og C_{max} fyrir lomitapíð u.þ.b. 2 falt. Þegar skammturinn af lomitapíði var tekinn 12 klst. frá inntöku atorvastatíns kom engin aukning með klíniska þýðingu fram á útsetningu fyrir lomitapíði.</p> <p>Við samhliða gjöf á 20 mg af lomitapíði og etínýlestradíóli/norgestímati, sem er vægur CYP3A4-hemill, á sama tíma eða 12 klst. á eftir kom engin aukning með klíniska þýðingu fram á útsetningu fyrir lomitapíði.</p>	<p>alprazolam, amíóðarón, amlóðipín, atorvastatín, azítromýsín, bikalútamíð, cilostazol, cimetidín, ciklósporín, klótrimazol, flúoxetín, flúvoxamín, fosaprepitant, ginkgo, goldenseal, ísóníazíð, ivacaftor, lacidipín, lapatiníb, linagliptín, nilotiníb, getnaðarvarnir til inntöku sem innihalda estrógen, pazópaníb, piparmintuolíu, própíverín, ranitidín, ranólazín, roxítromýsín, beiskjuappelsínur, tacrólímus, tícagrelor og tolvaptan. Listinn er ekki tæmandi og þeir sem ávísa lyfjum ættu að skoða upplýsingar um ávísun lyfja sem ætlunin er að gefa samhliða Lojuxta vegna hugsanlegra milliverkana við CYP3A4.</p> <p>Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á áhrifum þess að gefa fleiri en einn vægan CYP3A4-hemil en gert er ráð fyrir að áhrif þess á útsetningu fyrir lomitapíði séu meiri en þegar stakur hemill er gefinn samhliða lomitapíði.</p> <p>Gæta skal sérstakrar varúðar ef fleiri en einn vægur CYP3A4-hemill er gefinn samhliða Lojuxta.</p>
Lyf sem örva CYP3A4	Búast má við því að lyf sem örva CYP3A4 auki hraða og umfang á umbrotum lomitapíðs. Þar af leiðandi myndu áhrif lomitapíðs minnka. Öll áhrif á verkun lyfsins eru að öllum líkindum breytileg.	Þegar CYP3A4-örvar (þ.e. amínóglútetímíð, nafsillín, bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð, fenóbarbítal, rífampisín, karbamazepín, pióglítazón, jóhannesarjurt, sykursterar, modafíníl og fenýtóín) eru gefnir samhliða Lojuxta skal hafa í huga mögulegar milliverkanir sem hafa áhrif á verkun. Mælt er með því að mæla oftari LDL-kólesteról, meðan á slíkri samhliða notkun stendur, sem og íhuga skammtaaukningu á Lojuxta til að tryggja að æskileg gildi fyrir verkun haldist ef CYP3A4-örvinn er ætlaður til langtímanotkunar.
Gallsýrubindandi efni	Milliverkanir lomitapíðs við gallsýrubindandi efni hafa ekki verið rannsakaðar (resín s.s. kólesevelam og kolestýramín).	Þar sem gallsýrubindandi efni geta truflað frásog á lyfjum til inntöku ætti að taka slík efni inn a.m.k. 4 klst. fyrir eða 4 klst. eftir inntöku Lojuxta.

Áhrif lomitapíðs á önnur lyf

HMG-CoA redúktasahemlar („statín“): Lomitapíð eykur plasmabéttni statína. Þegar gefin voru 60 mg af lomitapíði við jafnvægi á undan 40 mg af simvastatíni jókst gildi AUC fyrir simvastatínsýru um 68% og gildi C_{max} fyrir simvastatínsýru um 57%. Þegar gefin voru 60 mg af lomitapíði við jafnvægi á undan 20 mg af atorvastatíni, jókst gildi AUC fyrir atorvastatínsýru um 52% og gildi C_{max} fyrir atorvastatínsýru um 63%. Þegar gefin voru 60 mg af lomitapíði við jafnvægi á undan 20 mg af rósuvastatíni, jókst gildi T_{max} fyrir rósuvastatín úr 1 í 4 klst., gildi AUC jókst um 32% og gildi C_{max}

hélst óbreytt. Hættan á vöðvakvilla í meðferð með simvastatíni er háð skömmtum. Ekki má nota Lojuxta hjá sjúklingum sem fá stóra skammta af simvastatíni (>40 mg) (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Segavarnarlyf með kúmaríni: Þegar gefin voru 60 mg af lomitapíði við jafnvægi og 6 dögum eftir gjöf á 10 mg af varfaríni jókst INR 1,26-falt. Gildi AUC fyrir R(+)-varfarín and S(-)-varfarín jukust um 25% og 30%, í þeirri röð. C_{max} fyrir R(+)-varfarín og S(-)-varfarín jukust um 14% og 15%, í þeirri röð. Staðfesta skal INR-gildi hjá sjúklingum sem nota kúmarín (s.s. varfarín) samhliða Lojuxta áður en meðferðin með Lojuxta byrjar, fylgjast með því reglulega og aðlaga kúmarínskammta samkvæmt klínískum ábendingum (sjá kafla 4.4).

Fenófibrat, níasín og ezetimíb: Þegar lomitapíð var gefið við jafnvægi á undan gjöf á 145 mg af míkromöluðu fenófibráti, 1000 mg af níasíni með lengri losunarhraða eða 10 mg af ezetimíbi sáust engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu þessara lyfja. Skammtaaðlögunar er ekki þörf þegar þau eru gefin samhliða Lojuxta.

Getnaðarvarnir til inntöku: Þegar gefin voru 50 mg af lomitapíði við jafnvægi ásamt getnaðarvörnum til inntöku, sem innihalda estrógen, sáust engin klínískt marktæk áhrif eða áhrif með klíniska þýðingu á lyfjahvörf efnanna sem eru í getnaðarvörninni til inntöku (etinýlestradíól og 17-deasetýl norgestímát, umbrotsefni norgestímats). Ekki er gert ráð fyrir því að lomitapíð hafi bein áhrif á verkun getnaðarvarna til inntöku, sem innihalda estrógen, en hins vegar geta niðurgangur og/eða uppköst dregið úr frásogi hormóna. Ef um er að ræða langvarandi eða slæman niðurgang og/eða uppköst sem vara lengur en í tvo daga skal nota aðrar getnaðarvarnir til viðbótar næstu sjö dagana eftir að einkennin hætta.

P-gp hvarfefni: Lomitapíð hamlar P-gp *in vitro* og getur aukið frásog á P-gp hvarfefnum. Samhliða gjöf á Lojuxta og P-gp hvarfefnum (s.s. aliskiren, ambrisentan, kolsísín, dabigatran etexílat, dígoxín, everólímús, fexófenadín, imatiníb, lapatiníb, maravíroc, nilotiníb, pósakónazól, ranólazín, saxagliptín, sirólímús, sitagliptín, talínólól, tolvaptan, tópotékan) getur aukið frásog á P-gp hvarfefnum. Hafa skal í huga að minnka skammtinn af P-gp hvarfefni þegar það eru notað samhliða Lojuxta.

Mat á milliverkunum lyfja, in vitro: Lomitapíð hamlar CYP3A4. Lomitapíð örvar ekki CYP 1A2, 3A4, eða 2B6 og hamlar ekki CYP 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 eða 2E1. Lomitapíð er ekki P-gp hvarfefni en hamlar P-gp. Lomitapíð hamlar ekki viðnámspróteini brjóstakrabbameins (BCRP).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Notkun hjá konum á barneignaraldri

Áður en meðferð hjá konum á barneignaraldri hefst skal staðfesta að þær séu ekki þungaðar, veita þeim viðeigandi ráðleggingar um öruggar getnaðarvarnir og þær skulu byrja að nota þær. Sjúklingar sem nota getnaðarvarnir til inntöku, sem innihalda estrógen, skulu upplýstir um mögulega minnkun á virkni þeirra vegna niðurgangs og/eða uppkasta. Nota skal aðrar getnaðarvarnir til viðbótar þar til einkennin hætta (sjá kafla 4.5).

Meðganga

Ekki má nota Lojuxta á meðgöngu. Engar áreiðanlegar upplýsingar liggja fyrir um notkun þess hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á þroska (vansköpun, fósturskemmandi verkun, sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort lomitapíð skilst út í brjóstamjólki. Meta skal mikilvægi lyfsins fyrir móðurina, þegar ákvörðun er tekin um hvort hætta skuli brjóstgjöf eða hætta á meðferð með lyfinu, vegna hugsanlega skaðlegra áhrifa sem niðurstöður dýrarannsóknna á lomitapíði hafa sýnt fram á (sjá kafla 5.3).

Frjósemi

Engar aukaverkanir á frjósemi komu fram hjá karlkyns og kvenkyns rottum þegar þeim var gefið lomitapíð við almenna útsetningu (AUC), sem talin var fjórum til fimm sinnum hærrí en hjá mönnum, við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Lojuxta hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Alvarlegustu aukaverkanirnar sem komu fram meðan á meðferð stóð voru óeðlileg gildi á amínótransferasa í lifur (sjá kafla 4.4).

Algengustu aukaverkanirnar voru áhrif á meltingarfæri. Í 3. stigs klínísku rannsókninni tilkynntu 27 sjúklingar af 29 (93%) um aukaverkanir í meltingarfærum. Hjá 79% sjúklinganna var um að ræða niðurgang, ógleði hjá 65%, meltingartruflun hjá 38% og uppköst hjá 34% sjúklinga. Aðrar aukaverkanir, sem a.m.k. 20% sjúklinga greindu frá, voru m.a. kviðverkur, óþægindi í kvið, þaninn kviður, hægðatregða og vindgangur. Aukaverkanir í meltingarfærum voru tíðari í þeim hluta rannsóknarinnar þegar skammtar voru auknir en minnkuðu þegar sjúklingarnir náðu hæsta þolanlega skammti af lomitapíði.

Tilkynningar um alvarlegar aukaverkanir í meltingarfærum bárust frá 6 af 29 sjúklingum (21%) í 3. stigs klínísku rannsókninni, en af þeim var algengast að tilkynnt væri um niðurgang (4 sjúklingar, 14%); uppköst (3 sjúklingar, 10%); og kviðverk, þaninn kvið, og/eða óþægindi í kvið (2 sjúklingar, 7%). Aukaverkanir í meltingarfærum voru meðal ástæðna þess að 4 sjúklingar (14%) hættu snemma þátttöku í rannsókninni.

Alvarlegar aukaverkanir, sem algengast var að tilkynnt væri um, voru niðurgangur (4 einstaklingar, 14%), uppköst (3 sjúklingar, 10%), þaninn kviður og aukning á ALT (2 einstaklingar með hvort, 7%).

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana er flokkuð sem: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Í töflu 3 eru allar aukaverkanir taldar upp sem 35 sjúklingar í meðferð í 2. stigs rannsókninni UP1001 og 3. stigs rannsókninni UP1002/AEGR-733-005, eða framhaldsrannsókn þeirrar rannsóknar AEGR-733-012, tilkynntu um.

Tafla 3: Tíðni aukaverkana hjá sjúklingum með HoFH

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Maga- og garnabólga
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Minnkuð matarlyst
	Tíðni ekki þekkt	Vessapurð
Taugakerfi	Algengar	Sundl Höfuðverkur Mígreni
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur Ógleði Uppköst Óþægindi í kvið Meltingartruflanir Kviðverkur Verkur í efri hluta kviðarhols Vindgangur Þaninn kviður Hægðatregða
	Algengar	Magabólga Endaþarmskveisa (e. rectal tenesmus) Loftgleyping Brýn þörf á að hafa hægðir Ropi Tíðar hægðir Magavíkkun Magasjúkdómur Maga- vélindis-bakflæðissjúkdómur Blæðandi gyllinæð Uppvella
Lifur og gall	Algengar	Fituhrörnun lifrar Eiturverkun á lifur Lifrarstækkun
Húð og undirhúð	Algengar	Flekkblæðing Bóla Roðaútbrot Fituhnútur
	Tíðni ekki þekkt	Hárlos
Stoðkerfi og stoðvefur	Tíðni ekki þekkt	Vöðvaverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Þreyta
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Aukinn alanínamínótransferasi Aukinn aspartatamínótransferasi Minnkuð líkamsþyngd
	Algengar	Hækkað INR (International Normalised Ratio) Hækkaður alkalískur fosfatasi í blóði Lækkað kalíum í blóði Minnkað karótín Óeðlilegt INR (International Normalised Ratio) Óeðlileg lifrarpróf Lenging á próþrombintíma Hækkaðir transamínasar Lækkun E-vítamíns Lækkun K-vítamíns

Í töflu 4 eru taldar upp allar aukaverkanir hjá einstaklingum sem fengu einlyfja meðferð með lomitapíði (N=291) í 2. stigs rannsóknnum á einstaklingum með hækkað LDL-kólesteról (N=462).

Tafla 4: Tíðni aukaverkana hjá sjúklingum með hækkað LDL-kólesteról

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sjaldgæfar	Maga- og garnabólga Sýking í meltingarfærum Inflúensa Nefkoksbólga Skútabólga
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar	Blóðleysi
Efnaskipti og næring	Algengar	Minnkuð matarlyst
	Sjaldgæfar	Vessaþurrð Aukin matarlyst
Taugakerfi	Sjaldgæfar	Náladofi Svefnhöfgi
Augu	Sjaldgæfar	Augnbólga
Eyru og völundarhús	Sjaldgæfar	Svimi
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Sjaldgæfar	Skemmdir í koki Nefholsleki
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur Ógleði Vindgangur
	Algengar	Verkur í efri hluta kviðarhols Þaninn kviður Kviðverkur Uppköst Óþægindi í kvið Meltingartruflanir Ropi Verkur í neðri hluta kviðarhols Tíðar hægðir
	Sjaldgæfar	Munnþurrkur Harðar hægðir Maga- vélindis-bakflæðissjúkdómur Eymsli í kvið Verkir undir bringspölum Magavíkkun Blóðuppköst Blæðing í neðri hluta meltingarfæra Vélindabakflæði
Lifur og gall	Sjaldgæfar	Lifrarstækkun
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Blaðra Þurr húð Ofsvitnun
Stoðkerfi og stoðvefur	Algengar	Vöðvakrampar
	Sjaldgæfar	Liðverkir Vöðvaþrautir Verkur í útlími Þroti í liðum Vöðvakippir
Nýru og þvaggfæri	Sjaldgæfar	Blóð í þvaggi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Þreyta Þróttleysi
	Sjaldgæfar	Brjóstverkur Hrollur

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
		Snemmbær tilfinning um saðningu Erfiðleikar með gang Lasleiki Sótthiti
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Aukinn alanínámínótransferasi Aukinn aspartatamínótransferasi Hækkun lifrarendíma Óeðlileg lifrarpróf Fækkun daufkyrninga Fækkun hvítra blóðkorna
	Sjaldgæfar	Minnkuð líkamsþyngd Aukning á bilirúbíni í blóði Hækkun gamma-glútamýltransferasa Hækkað hlutfall daufkyrninga Prótein í þvagi Lenging á próþrombintíma Óeðlileg niðurstaða prófs á lungnastarfsemi Aukning hvítra blóðkorna

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin sérstök meðferð er þekkt við ofskömmun. Í tilviki ofskömmunar skal meðhöndla einkenni og veita sjúklingi stuðningsmeðferð eftir þörfum. Fylgjast skal með prófum sem tengjast lifur. Ólíklegt er að blóðskilun beri árangur þar sem lomitapíð er mjög próteinbundið.

Hjá nagdýrum þoldust stakir skammtar af lomitapíði til inntöku, ≥ 600 falt hærrí en ráðlagður hámarksskammtur handa mönnum, (1 mg/kg) vel. Hámarksskammturinn sem gefinn var mönnum í klínískum rannsóknum var stakur 200 mg skammtur, engar aukaverkanir komu fram.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blóðfitulækkandi lyf, önnur blóðfitulækkandi lyf. ATC-flokkur: C10AX12

Verkunarháttur

Lomitapíð er sértækur hemill fyrir frymisagnir flutningsprótína (e. microsomal transfer protein, MTP), sem er innanfrumuflutningsprótín fyrir lípíð og finnst í holi frymisnets og ber ábyrgð á að binda og flytja stakar lípíðsameindir á milli himna. MTP leikur lykilhlutverk í samsetningu á fituprótínunum sem innihalda apo B í lifur og þörmum. Hömlun á MTP dregur úr seytingu fituprótíns og þéttni lípíða sem berast með fituprótínunum í blóðrás þ.m.t. kólesteról og þríglýseríð.

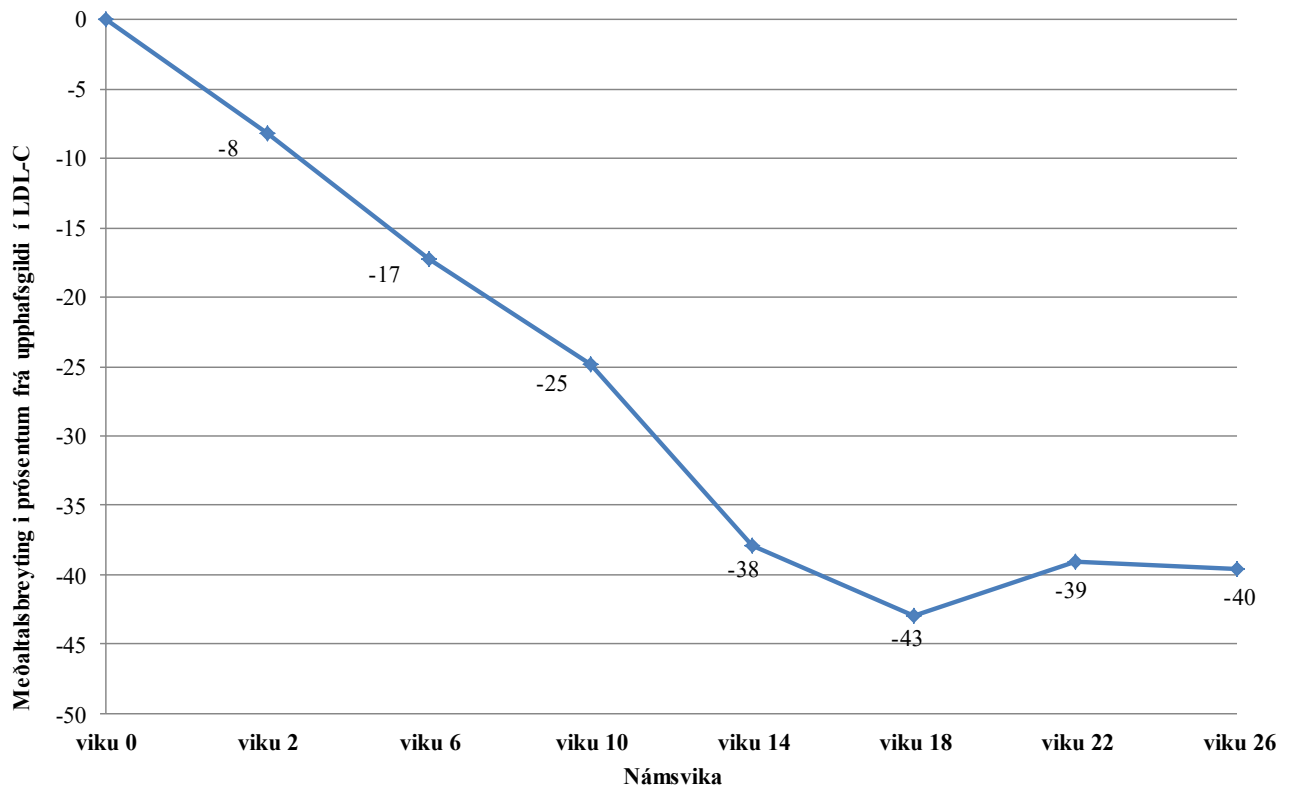
Verkun og öryggi

Í opinni, eins arma rannsókn (UP1002/AEGR-733-005) var lagt mat á verkun og öryggi lomitapíðs samhliða fitulitlu mataræði og öðrum meðferðum til að lækka blóðfitu hjá fullorðnum sjúklingum með HoFH. Sjúklingum var í upphafi rannsóknarinnar sagt að neyta fitulitillar fæðu (<20% hitaeningar úr

fitu) og halda áfram meðferðum til að lækka blóðfitu, þ. á m. blóðskiljun ef hún átti við, frá því 6 vikum fyrir upphafsgildin fram að a.m.k. 26. viku. Skammturinn af lomitapíði var aukinn úr 5 mg í þolanlegan hámarksskammt, sem var ákvarðaður einstaklingsbundið og var allt að 60 mg. Eftir viku 26 héldu sjúklingar áfram að taka lomitapíð til að ákvarða áhrifin af meðferð til lengri tíma og fengu þá leyfi til að breyta bakgrunnsmeðferðum sem notaðar voru samhliða til að lækka blóðfitu. Rannsóknin tók alls 78 meðferðarvikur.

Tuttugu og níu sjúklingar tóku þátt og þar af kláruðu 23 viku 78. Sextán karlar (55%) og 13 konur (45%) tóku þátt, meðalaldurinn var 30,7 ár og aldursbilið var frá 18 árum til 55 ára. Meðalskammturinn af lomitapíði var 45 mg í viku 26 og 40 mg í viku 78. Í viku 26 var meðaltalsbreytingin í prósentum á gildum LDL-kólesteróls, frá upphafsgildum þess, -40% ($p < 0,001$) í meðferðarhópnum (Intent to Treat, ITT). Meðaltalsbreytingin í prósentum frá upphafsgildum og út 26. viku skv. síðustu athugun (last observation carried forward, LOCF) við hvert mat er sýnd á mynd 1.

Mynd 1: Meðaltalsbreytingin í prósentum frá upphafsgildi á LDL-kólesteróli í viðamikilli rannsókn á árangri, UP1002/AEGR-733-005, út viku 26 (aðal endapunkturinn) skv. síðustu athugun við hvert mat (N=29)



Breytingar á gildum lípíða og fitupróteína út viku 26 og viku 78 af meðferð með lomitapíði eru sýndar í Tafla 5.

Tafla 5: Algildi og breytingar í prósentum frá upphafsgildi að viku 26 og viku 78 á gildum lípíða og fitupróteína (viðamikil rannsókn á árangri UP1002/AEGR-733-005)

Breyta (einingar)	Grunnlín a	Vika 26/LOCF (N=29)			Vika 78 (N=23)		
	Meðaltal (staðalfrávik)	Meðaltal (staðalfrávik)	% breyting	p-gildi ^b	Meðaltal (staðalfrávik)	% breyting	p-gildi ^b
LDL-kólesteról, beint (mg/dl)	336 (114)	190 (104)	-40	<0,001	210 (132)	-38	<0,001
Heildarkólesteról (TC) (mg/dl)	430 (135)	258 (118)	-36	<0,001	281 (149)	-35	<0,001
Apólípóprótein B (apo B) (mg/dl)	259 (80)	148 (74)	-39	<0,001	151 (89)	-43	<0,001
Þriglýseríð (TG) (mg/dl) ^a	92	57	-45	0,009	59	-42	0,012
Annað kólesteról en háþéttnikólesteról (annað en HDL-kólesteról) (mg/dl)	386 (132)	217 (113)	-40	<0,001	239 (146)	-39	<0,001
Lágþéttnikólesteról með mjög lága þéttni (VLDL-kólesteról) (mg/dl)	21 (10)	13 (9)	-29	0,012	16 (15)	-31	0,013
Fitupróteín (a) (Lp(a)) (nmól/l) ^a	66	61	-13	0,094	72	-4	<0,842
Háþéttnikólesteról (HDL-kólesteról) (mg/dl)	44 (11)	41 (13)	-7	0,072	43 (12)	-4.6	0,246

^a Miðgildi fyrir þriglýseríð og Lp(a). P-gildið byggist á meðaltalsbreytingunni í prósentum

^b p-gildi á meðaltalsbreytingunni í prósentum frá upphafsgildi, byggt á pöruðu t-prófi

Bæði í viku 26 og viku 78 komu fram marktækar lækkunar á LDL-kólesteróli, heildarkólesteróli, apo B, þriglýseríðum, öðru kólesteróli en HDL-kólesteróli, VLDL-kólesteróli, og breytingar á HDL-kólesteróli teygðu sig neðar í viku 26 og fóru aftur að upphafsgildum í viku 78.

Áhrif Lojuxta á veikindatilfelli og dánartíðni vegna hjarta- og æðasjúkdóma eru ekki þekkt.

Við upphafsgildi tóku 93% þátttakenda statín, 76% ezetimíb, 10% níasín, 3% gallsýrubindandi efni og 62% fengu blóðskiljun. Hjá fimmtán af 23 (65%) sjúklingum hafði verið dregið úr blóðfitulækkandi meðferð í viku 78, þ.m.t. voru fyrrséðar og ófyrirséðar skerðingar/hlé. Blóðskiljun var hætt hjá 3 af 13 sjúklingum sem voru í blóðskiljun í viku 26 og dregið var úr tíðni blóðskiljunar hjá 3 sjúklingum á sama tíma og lágum LDL-kólesterólgildum var haldið út viku 78. Klínískur ávinningur af skerðingu á bakgrunnsmeðferðum til blóðfitulækkunar, þ.m.t. blóðskiljun, hefur ekki verið staðfestur.

Af þeim 23 sjúklingum sem kláruðu viku 26 sást lækun hjá 19 (83%) á LDL-kólesteróli $\geq 25\%$ og 8 (35%) voru með LDL-kólesteról < 100 mg/dl og 1 með LDL-kólesteról < 70 mg/dl á þeim tímamarki.

Í þeirri rannsókn komu fram hækkunar á gildum AST og/eða ALT, > 3 x eðlileg efri viðmiðunarmörk (ULN), hjá 10 sjúklingum (sjá töflu 6).

Tafla 6: Hæstu niðurstöður lifrarprófa eftir fyrsta skammt (viðamikil rannsókn á árangri UP1002/AEGR-733-005)

Breyta/frávik	N (%)
ALT	
Fjöldi sjúklinga sem höfðu verið metnir	29
>3 til ≤5 x ULN	6 (20,7)
>5 til ≤10 x ULN	3 (10,3)
>10 til ≤20 x ULN	1 (3,4)
>20 x ULN	0
AST	
Fjöldi sjúklinga sem höfðu verið metnir	29
>3 til ≤5 x ULN	5 (17,2)
>5 til ≤10 x ULN	1 (3,4)
>10 til ≤20 x ULN	0
>20 x ULN	0

Aukningar á ALT og/eða AST >5 x eðlileg efri viðmiðunarmörk voru meðhöndlaðar með skammtaskerðingu eða tímabundnu hléi á skömmtun með lomitapíði og allir sjúklingarnir gátu haldið áfram meðferð með rannsóknarlyfinu. Engar hækkningar á heildarþéttni bílírúbíns eða basískum fosfatasa með klíniska þýðingu komu fram. Fita í lifur var mæld fyrirfram með MRS (segulómun með litrófsgreiningu) hjá öllum þátttökuhafum sjúklingum meðan á klínísku rannsókninni stóð (tafla 7). Einstaklingsgögn sjúklinga sem fóru aftur í mælingu eftir að meðferð með lomitapíði var hætt benda til þess að fitusöfnun í lifur gangi til baka en ekki er þekkt hvort vefjafræðilegar afleiðingar haldist.

Tafla 7: Afdráttarlausar hámarksbreytingar í % á fitu í lifur (viðamikil rannsókn á árangri UP1002/AEGR-733-005)

Hámark heildaraukningar í % á fitu í lifur	Verkunarstig vikur 0-26 N (%)	Öryggisstig vikur 26-78 N (%)	Öll rannsóknin vikur 0-78 N (%)
Fjöldi matshæfra sjúklinga	22	22	23
≤5%	9 (41)	6 (27)	5 (22)
>5% til ≤10%	6 (27)	8 (36)	8 (35)
>10% til ≤15%	4 (18)	3 (14)	4 (17)
>15% til ≤20%	1 (5)	4 (18)	3 (13)
>20% til ≤25%	1 (5)	0	1 (4)
>25%	1 (5)	1 (5)	2 (9)

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Lojuxta hjá einum eða fleiri undirhópum barna við HoFH (sjá kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Heildarnýtingin eftir inntöku fyrir lomitapíð er 7%. Frásög takmarkast ekki við gegnflæði virka efnisins um þarmavegg heldur eru það aðallega umfangsmikil umbrot við fyrstu umferð í lifur sem hafa áhrif á það. Eftir inntöku skammts náðist hámarksplasmáþéttni lomitapíðs eftir 4-8 klst. Lyfjahvörf lomitapíðs eru u.þ.b. skammtaháð miðað við staka skammta til inntöku á ráðlagða

skammtatímabilinu. Hærrí skammtar en 60 mg benda til þróunar í átt að ólínulegu sambandi og ekki er mælt með þeim.

Við fjölskömmtn jukust gildi C_{max} og AUC u.þ.b. í samræmi við skammt af lomitapíði. C_{max} og AUC jukust annaðhvort eftir máltíð með háu fituinnihaldi (77% og 58%, í þeirri röð) eða máltíð með lágu fituinnihaldi (70% og 28%, í þeirri röð). Uppsöfnun lomitapíðs í plasma var í samræmi við það sem spáð var fyrir um eftir stakan skammt í kjölfarið á einum yfir 25 mg skammti á dag til inntöku í allt að 4 vikur. Mismunur á milli einstaklinga á AUC-gildum fyrir lomitapíð var u.þ.b. 50%.

Við jafnvægi var uppsöfnun lomitapíðs 2,7 við 25 mg og 3,9 við 50 mg.

Dreifing

Eftir inngjöf í bláæð reyndist dreifingarrúmmálið fyrir lomitapíð vera hátt (meðaltal=1.200 lítrar) þrátt fyrir mikla (>99,8%) bindingu við plasmaprótín. Í dýrarannsóknun var styrkur lomitapíðs í lifur mjög mikill (200-faldur).

Umbrot

Lomitapíð umbrotnar að mestu leyti fyrir tilstilli CYP3A4. Cýtókróm ísóensímín 2E1, 1A2, 2B6, 2C8, og 2C19 koma í minna mæli að umbrotinu og ísóensímín 2D6 og 2C9 koma ekki við sögu í umbroti lomitapíðs.

Brotthvarf

Eftir að heilbrigðum þátttakendum hafði verið gefinn geislamerktur skammtur af mixtúru, lausn fundust 93% af gefnum skammti í þvagi og hægðum. Um það bil 33% af geislavirkninni skildist út í þvagi sem umbrotsefni. Afgangurinn skildist út í hægðum, einkum sem oxað umbrotsefni. Helmingunartími brotthvarfs fyrir lomitapíð var um 29 klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Gögn úr klínísku undirstöðurannsókninni voru greind með tilliti til áhrifanna sem hugsanlegar breytur hafa á útsetningu lomitapíðs. Af þeim breytum sem voru rannsakaðar (kynþáttur, líkamsþyngdarstuðull (BMI), kyn, þyngd, aldur) var aðeins hægt að flokka líkamsþyngdarstuðul sem hugsanlega breyttu.

Aldur og kyn

Enginn klínískt marktæk áhrif af aldri (18-64 ára) eða kyni komu fram á lyfjahvörf lomitapíðs.

Kynþáttur

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá hvítum eða rómönskum sjúklingum. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að staðfesta hvort þörf sé á skammtaaðlögun á Lojuxta hjá öðrum kynþáttum. Hins vegar er ekki mælt með skammtaaðlögun sem byggð er á kynþáttum þar sem lyfið er gefið með hækkandi skömmtn í samræmi við öryggi og þol hvers sjúklings.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá hópnum með skerta nýrnastarfsemi voru áhrif lomitapíðs aðeins rannsökuð hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Rannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, sem voru í blóðskilun, sýndi fram á 36% aukningu á meðalþétni lomitapíðs í plasma miðað við heilbrigða samanburðarhópinn. Engin áhrif urðu á lokahelmingunartíma lomitapíðs.

Skert lifrarstarfsemi

Í opinni rannsókn með stökum skammti var lagt mat á lyfjahvörf af 60 mg skammti af lomitapíði hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum með eðlilega lifrarstarfsemi samanborið við sjúklinga með vægt skerta (Child-Pugh A) og miðlungsskerta (Child-Pugh B) lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi voru gildi AUC og C_{max} fyrir lomitapíð annars vegar 164% og hins vegar 361% hærrí samanborið við gildin hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi voru gildi AUC og C_{max} fyrir lomitapíð annars vegar 47% og hins vegar 4% hærrí samanborið við gildin hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á Lojuxta hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh stigafjöldi 10-15).

Börn

Lojuxta hefur ekki verið rannsakað hjá börnum yngri en 18 ára.

Aldraðir

Lojuxta hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum 65 ára eða eldri.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta til inntöku hjá nagdýrum og hundum voru helstu niðurstöður sem tengjast lyfinu þær að fram kom uppsöfnun lípíða í smáþörmum og/eða lifur sem tengjast lækun kólesteróls í sermi og/eða gildum þríglýseríða. Þessar breytingar eru afleiðingar af verkunarhætti lomitapíðs. Aðrar breytingar sem tengjast lifur og sáust í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og hundum voru m.a. aukning á amínótransferösum í sermi, meðalbráðar bólgur (eingöngu í rottum) og frumudrep í stökum frumum. Í rannsókn með endurteknum skömmtum á hundum sem tók 1 ár komu ekki fram neinar smásæjar breytingar á lifur þótt AST-gildin hefðu hækkað lítillega hjá tókum.

Hjá nagdýrum kom fram traffrumnager í lungum (e. Pulmonary histiocytosis). Breyturnar fyrir rauð blóðkorn lækkuðu auk þess sem grettukornadreyri og/eða misstór rauð blóðkorn komu fram hjá hundum. Í rannsókn sem tók sex mánuði komu fram eiturverkanir á eistu hjá hundum við 205 falda útsetningu hjá mönnum (AUC) þegar þeim voru gefnir 60 mg skammtar. Engin skaðleg áhrif á eistu sáust í eins árs rannsókn á hundum við 64 falda útsetningu hjá mönnum þegar þeim voru gefnir 60 mg skammtar.

Í rannsókn með sérfaði á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músúsum var lomitapíð gefið í allt að 104 vikur í skömmtum sem voru á bilinu 0,3 til 45 mg/kg/dag. Sjá mátti tölfræðilega marktæka aukningu á tíðni kirtilæxla og krabbameina í lifur, við skammta sem voru $\geq 1,5$ mg/kg/dag, hjá karlkyns músúsum (≥ 2 -föld útsetning hjá mönnum við 60 mg daglega, byggt á AUC) og $\geq 7,5$ mg/kg/dag hjá kvenkyns músúsum (≥ 9 -föld útsetning hjá mönnum við 60 mg daglega, byggt á AUC). Marktæk aukning var á tíðni garnafrumukrabbameins og/eða bæði kirtilæxla og krabbameina (sjaldgæf æxli í músúsum) við skammta sem voru ≥ 15 mg/kg/dag, hjá karlkyns músúsum (≥ 26 -föld útsetning hjá mönnum við 60 mg, byggt á AUC) og við 15 mg/kg/dag hjá kvenkyns músúsum (22-föld útsetning hjá mönnum við 60 mg, byggt á AUC).

Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum af inntöku hjá rottum var lomitapíð gefið í allt að 99 vikur við skammta upp að 7,5 mg/kg/dag hjá karlkyns rottum og 2,0 mg/kg/dag hjá kvenkyns rottum. Staðbundin lifrabandvefsíferð kom fram hjá karl- og kvendýrum og blöðrumyndandi hrörnun í lifur kom eingöngu fram hjá karlkyns rottum. Hjá karlkyns rottum sem fengu háa skammta jókst tíðni á kirtilæxlum í brisi af völdum þrúgufruma (e. pancreatic acinar cell adenoma) við 6-falda útsetningu hjá mönnum við 60 mg skammta, byggt á AUC.

Lomitapíð hafði ekki stökkbreytandi áhrif eða eiturverkanir á erfðaeftni í flokki af *in vitro* og *in vivo* rannsóknum.

Lomitapíð hafði hvorki áhrif á æxlun hjá kvenkyns rottum við skammta allt að 1 mg/kg né hjá karlkyns rottum við skammta allt að 5 mg/kg. Almenn útsetning fyrir lomitapíði við þessa skammta var talin vera 4-falt (kvendýr) og 5-falt (karldýr) hærri en útsetning hjá mönnum við 60 mg skammta, byggt á AUC.

Lomitapíð var vansköpunarvaldur hjá rottum án eiturverkana á móður við útsetningu (AUC) sem var talin vera tvöföld útsetning hjá mönnum við 60 mg skammta. Engar vísbendingar voru um eiturverkanir á fósturvísu og fóstur hjá kaninum við 3-faldan ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum (MRHD), 60 mg, byggt á yfirborði líkamans. Eiturverkanir á fósturvísu og fóstur sáust hjá kaninum án eiturverkana á móður við $\geq 6,5$ -faldan ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum. Hjá marðardýrum reyndist lomitapíð bæði hafa eiturverkun á móður og vera vansköpunarvaldur við <1 -faldan ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Forhleypt sterkja (maís)
Natríumsterkjuglýkólat (gerð A)
Örkristallaður sellulósi
Laktósaehýdrat
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat

Skel hylkisins

Lojuxta 5 mg, 10 mg hörð hylki

Gelatín
Títantvíoxíð (E171)
Rautt járnnoxíð (E172)

Lojuxta 20 mg hörð hylki

Gelatín
Títantvíoxíð (E171)

Lojuxta 30 mg hörð hylki

Gelatín
Títantvíoxíð (E171)
Rautt járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð (E172)

Lojuxta 40 mg, 60 mg hörð hylki

Gelatín
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnnoxíð (E172)

Prentblek

Skellakk
Svart járnnoxíð (E172)
Própýlenglýkól

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið glasið vel lokaða til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

Glas úr háþéttnipólýetýleni, með innsigli úr pólýester/álþynnu/pappa og skrúfloki úr pólýprópýleni.

Pakkningastærðir eru:

28 hylki

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 31. júlí 2013

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. apríl 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

HÄLSA Pharma GmbH
Hafenweg 18-20
48155 Münster
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafinn skal útbúa fræðslupakka fyrir markaðssetningu, ætlaðan öllum þeim læknum sem búist er við að ávísi/noti lomitapíð.

Fræðslupakkinn fyrir lækna skal innihalda:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar fyrir ávísandi lækni
- Bæklinga fyrir sjúklinga
- Öryggiskort fyrir sjúklinga

Áður en fræðsluefni til lækna er dreift skal markaðsleyfishafi komast að samkomulagi við yfirvöld í hverju landi, varðandi innihald og form fræðsluefnis og samskiptaáætlun.

Leiðbeiningar fyrir ávísandi lækni skulu innihalda eftirtalin lykilatriði:

Leiðbeiningar um val á sjúklingum

- Lojuxta er einungis ætlað til notkunar hjá fullorðnum sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun (HoFH);
- Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Lojuxta hjá börnum yngri en 18 ára;
- Læknir sem hefur reynslu af meðferð blóðfitusjúkdóma skal hefja meðferð með Lojuxta og hafa eftirlit með henni.
- Að Lojuxta reyndist vansköpunarvaldandi í forklínískum rannsóknum og að konur á barneignaraldri megi ekki vera þungaðar og verði að nota örugga getnaðarvörn áður en meðferð hefst.

Áhrif á meltingarfæri

- Upplýsingar um aukaverkanir, þ.m.t. niðurgang, ógleði, vindgang, kviðverki eða óþægindi, þaninn kvið, uppköst, meltingartruflanir, ropa og minnkaða matarlyst;
- Upplýsingar um frábendingu hjá sjúklingum með þekktan, marktækan eða langvinnan sjúkdóm í þörmum, s.s. bólgusjúkdóm í þörmum eða vanfrásog;
- Tilmæli um að auka skammt Lojuxta smám saman til að bæta þol fyrir lyfinu;
- Tilmæli til sjúklinga um:
 - Nauðsyn þess að vera á fitulitlu mataræði (þ.e. að sjúklingar ættu að fara eftir mataræði sem gefur minna en 20% orku úr fitu);
 - Tímasetningu lyfjatöku (taka skal Lojuxta á fastandi maga a.m.k. 2 klst. eftir kvöldmat);
 - Nauðsyn þess að taka inn fæðubótarefni daglega (þ.e. 400 a.e. af E-vítamíni, u.þ.b. 200 mg af línólsýru, 110 mg af eikósapentensýru (EPA), 210 mg af alfalínólsýru (ALA) og 80 mg af dókósaheksensýru (DHA) á dag);

Aukaverkanir frá lifur tengdar hækkun á aminótransferasa og versnandi lifrarsjúkdómi

- Upplýsingar um frábendingu hjá sjúklingum með miðlungsskerta eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi og hjá sjúklingum með óútskýrðar, viðvarandi óeðlilegar niðurstöður úr prófum á lifrarstarfsemi;
- Upplýsingar um klínískar niðurstöður (þ.e. hækkun á lifrarenisímum og fituhrörnun) hjá einstaklingum sem fengu meðferð með Lojuxta á þróunarstiginu;
- Tilmæli um að gæta varúðar ef Lojuxta er notað með öðrum lyfjum sem geta haft eitúrahrif á lifur og að íhuga skuli tíðari mælingar á lifrartengdum prófum;
- Ráðgjöf til sjúklinga um áhættu tengda samhliða áfengisneyslu;
- Ráðleggingar varðandi eftirlit með lifrarstarfsemi (mælingu á lifrarenisímum og heildarþéttni bílirúbíns) fyrir og meðan á meðferð með Lojuxta stendur og reglubundna skimun fyrir fitulifur/lifrabandvefsíferð, þ. á m. sérstakar ráðleggingar um skimun við upphafsgildi og árlega sem hér segir:
 - Myndataka sem sýnir teygjanleika vefja, t.d. Fibroscan, hljóðeðlisfræðileg geislun með höggkrafti (e. acoustic radiation force impulse, ARFI) eða segulómun (MR) fyrir teygjanleika
 - Mælingar á lífmerkjum og/eða stigbundnar aðferðir. Þær ættu að innihalda að minnsta kosti eitt merki í hverjum eftirfarandi flokka:
 - gamma-GT, albúmín í sermi (lifarskaði);
 - hánæmis C-hvarfgjarnt prótín (hs-CRP), sökk (ESR), CK-18 brot, NashTest (lifrabólga);
 - Enhanced Liver Fibrosis [ELF] panel, Fibrometer, AST-/ALT-hlutföll, Fib-4 stig, Fibrotest (bandvefsaukning í lifur).

Notkun hjá konum á barneignaraldri

- Að lomitapíð hafi reynst vansköpunarvaldandi í forklínískum rannsóknum og sé ekki ætlað konum sem eru eða geta orðið þungaðar. Konur sem verða þungaðar skulu fá ráðgjöf og þeim skal vísað til sérfræðings í vansköpunarfræði;
- Áður en meðferð hjá konum á barneignaraldri er hafin:
 - Staðfesta skal að sjúklingurinn sé ekki þungaður;
 - Veita skal viðeigandi ráðgjöf varðandi öruggar getnaðarvarnir og hefja notkun öruggrar getnaðarvarnar;
- Viðvörðun um mögulega minnkun á virkni getnaðarvarnarlyfja til inntöku vegna niðurgangs og/eða uppkasta og þörf fyrir aðrar getnaðarvarnir til viðbótar næstu sjö dagana eftir að einkennin hætta;
- Konur skulu tafarlaust hafa samband við lækni ef grunur leikur á þungun.

Milliverkanir lyfja

- Upplýsingar um milliverkanir við CYP3A4-hemla og -örva, segavarnarlyf með kúmaríni, statín, P-gp hvarfefni, getnaðarvarnalyf til inntöku, gallsýrubindandi efni og greipaldinsafa;
- Mikilvægi fæðubótarefna með fitusýrum og uppleysanlegu vítamíni;
- Fylgni við meðferð með fæðubótarefnum ætti að vera staðfest með reglulegum viðtölum þar sem lögð er áhersla á mikilvægi hennar.

Fræðsluefni fyrir sjúklinga

Upplýsingar um að fræðsluefni fyrir sjúklinga sem fylgir með í læknapakkanum megi nota við sjúklingaráðgjöf.

Allir sjúklingar skulu fá eintak af sjúklingabæklingnum og öryggiskort við upphaf meðferðar með Lojuxta.

Sjúklingar skulu upplýstir um mikilvægi þess að hafa öryggiskortið alltaf meðferðis og sýna það öllum þeim læknum sem taka þátt í meðferð þeirra.

Alþjóðlega skráin (Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry eða „LOWER“).

Upplýsingar um tilvist og mikilvægi skráningarinnar þar sem markmiðið er að safna markvisst upplýsingum um öryggi og verkun út frá útkomu hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með lomitapíði.

Læknar eru hvattir til að skrá sjúklinga sem eru í meðferð með Lojuxta í alþjóðlegu skrána (Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry eða „LOWER“).

Upplýsingabæklingur fyrir sjúklinga

Upplýsingabæklingurinn skal innihalda eftirfarandi lykilþætti:

- Ekki skal nota Lojuxta ef sjúklingurinn er með lifrarsjúkdóm eða óútskýrðar, viðvarandi óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum;
- Upplýsingar um að Lojuxta geti valdið lifrarkvillum;
- Nauðsyn þess að upplýsa lækinn ef þeir hafa áður verið með lifrarkvilla;
- Nauðsyn þess að upplýsa lækinn um öll önnur lyf sem þeir eru að taka, því gæta skal varúðar ef önnur lyf sem geta valdið lifrarkvillum eru tekin á sama tíma;
- Einkenni um lifrarsjúkdóm þar sem sjúklingurinn skal ráðfæra sig við lækni;
- Upplýsingar um þau próf sem gera þarf (myndatökur og blóðprufur) til að kanna lifrarstarfsemi og mikilvægi þess að þau séu gerð reglulega;
- Upplýsingar um að Lojuxta reyndist vera vansköpunarvaldur í forklínískum rannsóknum og megi ekki nota á meðgöngu eða hjá sjúklingum sem reyna að verða þungaðir;
- Konur á barneignaraldri þurfa að nota öruggar getnaðarvarnir og verða láta lækinn vita strax ef grunur leikur á þungun;
- Lojuxta getur valdið niðurgangi og uppköstum og ef það gerist þurfa sjúklingar sem nota getnaðarvarnapilluna að nota viðbótargetnaðarvarnir í 7 daga eftir að einkenni hafa horfið;
- Upplýsingar um milliverkanir við CYP3A4-hemla og -örva, segavarnarlyf með kúmaríni, statín, P-gp hvarfefni, getnaðarvarnalyf til inntöku og gallsýrubindandi efni;
- Nauðsyn þess að forðast áfengi;
- Nauðsyn þess að forðast greipaldinsafa;
- Mikilvægi þess að taka fæðubótarefni með fitusýrum og fituleysanlegt vítamín (E-vítamín);
- Mikilvægi þess að vera á fitulitlu mataræði (þ.e. að sjúklingar ættu að fara eftir mataræði sem gefur minna en 20% orku úr fitu);
- Upplýsingar um að taka skuli Lojuxta fyrir svefn með vatni og a.m.k. 2 klst. eftir kvöldmat og án matar;
- Upplýsingar um tilvist og mikilvægi Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry sem hefur það að markmiði að auka skilning á öryggi og verkun Lojuxta til langs tíma út frá útkomu hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með lomitapíði.

Öryggiskortið

Tilgangur öryggiskortsins er að upplýsa sérfræðinga í heilbrigðisþjónustu um hugsanlegar milliverkanir áður en frekari lyfjum er ávísað. Sjúklingar fá fyrirmæli um að hafa kortið alltaf meðferðis og sýna það öllum þeim læknum sem koma að meðferð þeirra.

Kortið gefur upplýsingar um milliverkanir við:

- CYP 3A4 hemla
- CYP 3A4 örva
- segavarnarlyf með kúmaríni
- statín
- P-gp hvarfefni
- Getnaðarvarnaryf til inntöku sem innihalda estrogen

• Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
CAPTURE-rannsóknin – áhrif lomitapíðs á æðakölkun í hálsslagæð og ósæð hjá sjúklingum sem fengu lomitapíð í venjulegri meðferð. Umsækjandi skal framkvæma klíniska rannsókn með fullnægjandi staðgönguendapunktum á útkomu í æðakerfi þar sem myndgreining er notuð til að fylgjast með virkni æðakerfis, stöðugleika og/eða afturför sjúkdóms.	Endanleg rannsóknarskýrsla 31. desember 2021.

**E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU
MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM
UNDANTEKNINGARTILVIK**

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
<p>LOWER-skráin – framsýn langtíma áhorfsrannsókn með kerfisbundinni upplýsingasöfnun um niðurstöður varðandi öryggi og árangur hjá sjúklingum í meðferð með lomitapíði.</p> <p>PER - skrá yfir útsetningu á meðgöngu – til að meta tíðni og niðurstöður þungunar hjá konum á barneignaraldri í meðferð með lomitapíði, sem ákveða að halda meðgöngu áfram eftir ráðgjöf sérfræðings í vansköpunarfræði.</p> <p>Umsækjandi skal setja upp framskyggna áhorfsrannsókn til að safna markvisst upplýsingum um öryggi og verkun hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með lomitapíði.</p> <p>Markmið rannsóknarinnar eru:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Að meta tíðni eftirfarandi hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lomitapíði: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aukaverkana frá lifur ○ Meltingartruflana ○ Æxla í mjógirni, lifur, ristli og brisi ○ Aukaverkana tengdum blóðstorkutruflunum ○ Meiriháttar aukaverkana tengdum hjarta og æðakerfi (MACE) ○ Dauðsfalla, þ.m.t. orsök dauðsfalla • Til að meta tíðni og útkomu þungana hjá konum á barneignaraldri sem fengu lomitapíð og ákváðu að halda áfram meðgöngu eftir að hafa fengið ráðgjöf frá sérfræðingi í vansköpunarfræði. • Til að meta langtímavirkni lomitapíðs í að viðhalda sermispéttni blóðfitu við klínískar aðstæður. • Til að meta hvort læknað sem ávísa lomitapíði fylgja tilmælum um skimun og eftirlit eins og tilgreint er í lyfjaupplýsingunum og kennsluefninu. 	<p>Ársskýrslur verða lagðar fram við árlegt endurmat</p>

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA OG GLAS (5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg og 60 mg)

1. HEITI LYFS

Lojuxta 5 mg hörð hylki
Lojuxta 10 mg hörð hylki
Lojuxta 20 mg hörð hylki
Lojuxta 30 mg hörð hylki
Lojuxta 40 mg hörð hylki
Lojuxta 60 mg hörð hylki
lomitapíð

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur lomitapíð mesýlat sem samsvarar 5 mg af lomitapíði.
Hvert hart hylki inniheldur lomitapíð mesýlat sem samsvarar 10 mg af lomitapíði.
Hvert hart hylki inniheldur lomitapíð mesýlat sem samsvarar 20 mg af lomitapíði.
Hvert hart hylki inniheldur lomitapíð mesýlat sem samsvarar 30 mg af lomitapíði.
Hvert hart hylki inniheldur lomitapíð mesýlat sem samsvarar 40 mg af lomitapíði.
Hvert hart hylki inniheldur lomitapíð mesýlat sem samsvarar 60 mg af lomitapíði.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá nánari upplýsingar á fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið glas vel lokaða til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}
SN: {númer}
NN: {númer}

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Lojuxta 5 mg hörð hylki
Lojuxta 10 mg hörð hylki
Lojuxta 20 mg hörð hylki
lomitapíð

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Lojuxta og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Lojuxta
3. Hvernig nota á Lojuxta
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Lojuxta
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Lojuxta og við hverju það er notað

Lojuxta inniheldur virkt efni sem kallast lomitapíð. Lomitapíð er „blóðfitulækkandi lyf“ sem verkar með því að hindra virkni „frymisagna flutningsprótíns fyrir þríglýseríð“. Þetta prótín finnst í lifrar- og þarmafrumum þar sem það tekur þátt í að setja saman fituefni í stærri agnir sem síðan er sleppt út í blóðrásina. Með því að hindra þetta prótín dregur lyfið úr fitu- og kólesterólgildum (lípíðum) í blóðinu.

Lojuxta er notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með mjög hátt kólesteról sökum ástands sem gengur í ættir þeirra (arfhrein ættgeng kólesterólhækkun eða HoFH). Venjulega gengur hátt kólesteról í erfðir, bæði frá föður og móður, sem einnig hafa fengið það frá sínum foreldrum. „Slæma“ kólesterólgildi sjúklingsins er þá mjög hátt frá unga aldri. „Slæma“ kólesterólið getur leitt til hjartaáfalla, heilablóðfalla eða annarra áfalla við ungan aldur. Lojuxta er notað með mataræði með litlu fituinnihaldi og öðrum meðferðum til að lækka blóðfitu og vinnur að lækkun kólesterólgilda. Lojuxta getur lækkað gildi í blóði á:

- Lágþéttnikólesteróli (LDL-kólesteróli, „slæmu“ kólesteróli)
- heildarkólesteróli
- apólípópróteini B, próteini sem flytur „slæmt kólesteról“ í blóðinu
- þríglýseríðum (fitu sem flyst í blóði)

2. Áður en byrjað er að nota Lojuxta

Ekki má nota Lojuxta:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir lomitapíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm eða óútskýrðar, óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum
- ef þú ert með vandamál í þörmum eða getur ekki frásogað mat úr þörmum
- ef þú tekur meira en 40 mg af simvastatíni daglega (annað lyf sem notað er til að lækka kólesteról)
- ef þú notar einhver eftirtalinn lyfja sem hafa áhrif á hvernig lomitapíð er brotið niður í líkamanum:
 - ítrakónazól, ketókónazól, flúkónazól, vorikónasól eða posakónazól (við sveppasýkingum)
 - telítrómýsín, klarítrómýsín eða erýtrómýsín (við bakteríusýkingum)
 - indínavír, nelfínávír eða saquínávír (við HIV-sýkingu)
 - diltíazem, verapamíl (við háum blóðþrýstingi eða hjartaöng) og drónedarón (til að ná stjórn á hjartslætti)
- við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð (sjá kafla 2 undir „Meðganga og brjóstagjöf“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Lojuxta er notað ef:

- þú hefur verið með lifrarsjúkdóma þ.m.t. meðan á meðferðum með öðrum lyfjum stóð. Þessi hylki kunna að valda aukaverkunum sem geta líka verið einkenni um lifrarsjúkdóma. Þessar aukaverkanir eru taldar upp í kafla 4 og þú verður **að láta lækni vita tafarlaust** ef þú færð einhver þessara einkenna því þau geta verið af völdum lifrarskemmda. Læknirinn mun framkvæma blóðprufur til að athuga lifrina áður en þú byrjar að taka hylkin, ef skammturinn er aukinn og reglulega meðan á meðferð stendur. Blóðprufurnar hjálpa læknum að aðlaga skammtinn þinn. Ef prufurnar sýna einhver vandamál í lifur getur læknirinn ákveðið að minnka skammtinn þinn eða að stöðva meðferðina.

Í einhverjum tilvikum gætirðu fundið fyrir vökvatapi/vökvaskorti, t.d. þegar um er að ræða uppköst, ógleði og niðurgang. Mikilvægt er að forðast vökvaskort með því að drekka nóg (sjá kafla 4).

Börn og unglíngar

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Þar af leiðandi er ekki mælt með notkun lyfsins handa börnum og unglíngum.

Notkun annarra lyfja samhliða Lojuxta

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Auk þess geta önnur lyf haft áhrif á starfsemi Lojuxta í líkamanum. Notið ekki eftirfarandi lyf með Lojuxta:

- sum lyf við bakteríu-, sveppa- eða HIV-sýkingu (sjá kafla 2 undir „Ekki má nota Lojuxta“)
- sum lyf við háum blóðþrýstingi, hjartaöng eða til að ná stjórn á hjartslætti (sjá kafla 2 undir „Ekki má nota Lojuxta“)

Auk þess skaltu láta lækninn eða lyfjafræðinginn vita ef þú notar einhver af eftirfarandi lyfjum þar sem aðlaga gæti þurft skammtinn af Lojuxta:

- lyf sem lækka kólesteról (t.d. atorvastátín)
- samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku (t.d. etínýlestradíól, norgestímat)
- sykursterar (t.d. beklómetasón, prednisólón), steralyf sem notuð eru við bólgum við aðstæður svo sem alvarlegan asma og liðbólgu
- krabbameinslyf (t.d. bíkalútamíð, lapatíníð, metótrexat, nílótíníð, pazópaníð, tamoxífen) eða lyf við ógleði/uppköstum með krabbameinsmeðferð (t.d. fosaprepítant)
- lyf sem draga úr starfsemi ónæmiskerfisins (t.d. cíklósporín, tacrólímús)
- lyf við bakteríu- eða sveppasýkingum (t.d. nafsillín, azítromýsín, roxítromýsín, klótrímazól)
- lyf til meðferðar við og til að koma í veg fyrir blóðtappa (t.d. cilostazól, ticagrelor)
- lyf við hjartaöng – brjóstverkur frá hjarta (t.d. ranólazín)
- lyf til að lækka blóðþrýsting (t.d. amlóðípín, lacípín)
- lyf til að ná stjórn á hjartslætti (t.d. amíódarón)
- lyf við flogaveiki (t.d. fenóbarbítal, karbamazepín, fenýtóín)
- lyf við sykursýki (t.d. píóglítazón, linaglíptín)
- lyf við berklum (t.d. ísóníazíð, rífampicín).
- sýklalyf af tetrasýklíngerð til meðhöndlunar á sýkingum eins og þvagfærasýkingum
- lyf til meðhöndlunar á kvíðaröskunum og þunglyndi (t.d. alprazólám, flúoxetín, flúvoxamín)
- sýrubindandi lyf (t.d. ranítídín, cimetíídín)
- amínóglútétímíð – lyf til meðferðar á Cushing's-heilkenni
- lyf til meðhöndlunar á alvarlegum þrymlabólum (t.d. ísótretínóín)
- paracetamól – við verkjum
- lyf við slímseigjussjúkdómi (t.d. ivacaftór)
- lyf við þvagleka (t.d. própíverín)
- lyf til meðhöndlunar á lágum natríumgildum í blóði (t.d. tolvaptan)
- lyf til meðhöndlunar á miklum svefndrunga að degi til (t.d. modafíníl)
- sum jurta-lyf:
 - jóhannesarjurt (við þunglyndi)
 - Ginkgo (til að bæta minni)
 - Goldenseal (við bólgum og sýkingum)

Lojuxta getur haft áhrif á virkni annarra lyfja. Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef notuð eru einhver af eftirfarandi lyfjum:

- getnaðarvarnarlyf til inntöku (sjá kafla 2 undir „Meðganga og brjóstagið“)
- önnur lyf til að lækka kólesteról s.s.:
 - statín eins og simvastátín. Hættan á lifrarskemmd eykst ef þetta lyf er notað á sama tíma og statín. Eymisli og verkir í vöðvum (vöðvaþrautir) eða máttleysi í vöðvum (vöðvakvilli) geta einnig komið fram. **Hafðu tafarlaust samband við lækni ef einhver óútskýrð eymisli, verkir eða máttleysi gera vart við sig í vöðvum.** Ekki taka meira en 40 mg af simvastatíni með Lojuxta (sjá kafla 2 undir „Ekki má nota Lojuxta“)
- segavarnarlyf með kúmaríni til að þynna blóðið (t.d. warfarín)
- krabbameinslyf (t.d. everólímús, imatíníð, lapatíníð, nilótíníð, tópotékan)
- lyf sem draga úr starfsemi ónæmiskerfisins (t.d. sírólímús)
- lyf við HIV-sýkingu (t.d. maravíroc)
- lyf til meðferðar á og til að koma í veg fyrir blóðtappa (t.d. dabígatran etexílat)
- lyf við hjartaöng – brjóstverkur frá hjarta (t.d. ranólazín)
- lyf til að lækka blóðþrýsting (t.d. talínólól, aliskíren, ambrísentan)
- lyf til að ná stjórn á hjartslætti (t.d. dígoxín)
- lyf við sykursýki (t.d. saxaglíptín, sitaglíptín)
- lyf til að meðhöndla þvagsýrugigt (t.d. kolsísín)
- lyf til meðhöndlunar á lágu natríumgildi í blóði (t.d. tolvaptan)
- ofnæmislyf við frjókornaofnæmi (t.d. fexófenadín)

Notkun Lojuxta með mat, drykk eða áfengi

- Ekki drekka greipaldinsafa af hvaða tegund sem er.
- Ekki er mælt með neyslu áfengis meðan á meðferð með Lojuxta stendur.
- Það gæti þurft að breyta skammtinum af Lojuxta ef þú neytir piparmyntuolíu eða beiskjuappelsína.
- Þú verður að fylgja mataræði með litlu fituinnihaldi meðan þú tekur lyfið til að draga úr líkum á magavandamálum. Fáðu aðstoð hjá næringarráðgjafa til að finna út hvað þú getur borðað meðan þú tekur Lojuxta.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki taka lyfið við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð því það getur hugsanlega skaðað ófætt barn þitt. Hættu að taka hylkin og hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú verður þunguð meðan á meðferð stendur.

Meðganga

- Áður en meðferð hefst, skaltu staðfesta að þú sért ekki þunguð og notir örugga getnaðarvörn eins og lækni þinn hefur ráðlagt. Ef þú notar getnaðarvarnarpillur og færð niðurgang eða uppköst sem vara lengur en 2 daga þarftu að nota viðbótargetnaðarvörn (t.d. smokka, hettu) í 7 daga eftir að einkennin hætta.
- Ef þú ákveður að þú viljir verða þunguð eftir að þú byrjar á meðferð með Lojuxta skaltu láta lækni þinn vita því það gæti þurft að breyta meðferðinni.

Brjóstgjöf

- Ekki er þekkt hvort Lojuxta skilst út í brjóstamjólk. Láttu lækni þinn vita ef þú ert með barn á brjósti eða ráðgerir að hafa barn á brjósti. Hugsanlega ráðleggur hann þér að hætta að nota Lojuxta eða hætta brjóstgjöf.

Akstur og notkun véla

Meðferðin getur haft áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla. Ef þú finnur fyrir sundli meðan á meðferð stendur skaltu ekki aka eða nota vélar fyrir en þér líður betur.

Lojuxta inniheldur laktósa

Ef lækni þinn hefur sagt þér að þú sért haldin(n) óþoli gagnvart einhverjum tegundum sykurs skaltu hafa samband við hann áður en þú tekur lyfið.

3. Hvernig nota á Lojuxta

Notið lyfið alltaf eins og lækni þinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni þínu eða lyfjafræðingi. Hylkin ættirðu að fá hjá lækni með reynslu af meðferð blóðfitusjúkdóma sem kemur til með að fylgjast með þér reglulega.

Ráðlagður upphafsskammtur er eitt 5 mg hylki á dag. Lækni þinn gæti ákveðið að auka skammtinn hægt og bítandi upp í 60 mg hámarksskammt á dag. Lækni þinn mun upplýsa þig um:

- hvaða skammt eigi að taka og hversu lengi,
- hvenær eigi að auka eða minnka skammtinn.

Ekki breyta skammtinum sjálf(ur).

- Taktu inn lyfið einu sinni á dag fyrir svefn með glasi af vatni og a.m.k. 2 klst. eftir kvöldmat (sjá kafla 2 undir „Notkun Lojuxta með mat, drykk eða áfengi“).
- Ekki taka lyfið með mat þar sem inntaka á hylkjunum með mat getur valdið magavandamálum.
- Ef þú notar annað lyf sem lækkar kólesteról með því að binda gallsýrur, eins og kólesevelam eða kolestýramín, skaltu taka það lyf a.m.k. **4 klst. áður eða 4 klst. eftir** að þú tekur Lojuxta.

Vegna hugsanlegra milliverkana við önnur lyf kann læknirinn að gera breytingar á tímasetningunni þegar lyfið er tekið inn. Læknirinn gæti einnig ákveðið að minnka skammtinn af Lojuxta. Þú verður að láta lækninn vita um allar breytingar á lyfjum sem þú notar.

Þú þarft líka að taka daglega inn E-vítamín og fæðubótarefni með nauðsynlegum fitusýrum (omega-3 og omega-6) meðan þú notar þetta lyf. Venjulegur skammtur sem þú þarft að taka er sýndur hér á eftir. Fáðu upplýsingar hjá lækni eða næringarfræðingi um hvar þú getur nálgast þessi fæðubótarefni. Sjá kafla 2 undir „Notkun Lojuxta með mat, drykk eða áfengi“.

Daglegt magn	
E-vítamín	400 a.e.*
Omega-3	U.þ.b.
Eikósapentensýra, EPA	110 mg*
Dókósahehexensýra, DHA	80 mg
Alfalínólensýra, ALA	210 mg
Omega-6	
Línólsýra	200 mg

* a.e. – alþjóðaeiningar, mg - milligrömm

Ef tekinn er stærri skammtur af Lojuxta en mælt er fyrir um
Hafið strax samband við lækni eða lyfjafræðing.

Ef gleymist að taka Lojuxta

Takið venjulegan skammt á réttum tíma næsta dag. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Lojuxta

Ef þú hættir að nota lyfið getur kólesterólið þitt hækkað aftur. Hafðu samband við lækninn áður en þú hættir að taka lyfið.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir:

- tilkynningar um óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna á lifrarsarfsemi hafa verið algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum). Einkenni lifrarsjúkdóma eru m.a.:
 - ógleði
 - uppköst
 - magaverkur
 - eymsli og verkir í vöðvum
 - hiti
 - gulnun húðar eða hvítu í augum
 - óvenjumikil þreyta
 - flensutilfinning

Láttu lækninn strax vita ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum einkennum því hann mun hugsanlega stöðva meðferðina.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa einnig komið fyrir:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- niðurgangur
- ógleði og uppköst
- magaverkur, óþægindi í maga eða þaninn kviður
- minnkuð matarlyst
- meltingartruflanir
- vindgangur (uppbemba)
- hægðatregða
- þyngdartap

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- bólga í maga og þörmum sem veldur niðurgangi og uppköstum
- uppvella (skila mat upp aftur)
- ropi
- tilfinning um að þurfa að hafa hægðir, brýn þörf á að hafa hægðir
- blæðing úr endaparmi eða blóð í hægðum
- sundl, höfuðverkur, mígreni
- þreyta, þróttleysi eða almennur slappleiki
- lifrastækkun, skemmd lifur eða fitulifur
- fjólubláar litabreytingar á húð, þéttir hnúðar á húð, útbrot, gulir hnúðar á húð
- breytingar á blóðstorkuprófum
- breytingar á fjölda blóðkorna
- lækkun á gildum fyrir kalíum, karótín, E-vítamín og K-vítamín í blóði
- vöðvakrampar

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- flensa eða kvef, hiti, skútabólga, hósti
- lítill fjöldi rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- vökvaskortur, munnþurrkur
- aukin matarlyst
- sviði eða stingir í húð
- bólga í auga
- sár eða særindi í hálsi
- blóðug uppköst
- húðþurrkur
- blöðrur
- óhófleg svitamyndun
- liðverkir eða bólgur, verkir í höndum eða fótum
- vöðvaverkir
- blóð eða prótín í þvagi
- brjóstverkur
- breytingar á göngulagi
- óeðlilegar niðurstöður prófa lungnastarfsemi

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- hárlós (skalli)
- vöðvaverkir
- vökvatap sem getur valdið höfuðverk, munnþurrki, sundli, þreytu eða meðvitundarleysi (vökvaskortur)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt**

fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Lojuxta

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum eða öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið glasið vel lokaða til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Lojuxta inniheldur

- Virka innihaldsefnið er lomitapíð.
Lojuxta 5 mg: hvert hart hylki inniheldur lomitapíð mesýlat sem samsvarar 5 mg af lomitapíði.
Lojuxta 10 mg: hvert hart hylki inniheldur lomitapíð mesýlat sem samsvarar 10 mg af lomitapíði.
Lojuxta 20 mg: hvert hart hylki inniheldur lomitapíð mesýlat sem samsvarar 20 mg af lomitapíði.
- Önnur innihaldsefni eru: forhleypt sterkja, natríumsterkjuglýkólat (gerð A), örkristallaður sellulósi, laktósaehýdrat, vatnsfrí kísilkvoða og magnesíumsterat (upplýsingar um laktósaehýdrat eru í kafla 2 undir „Lojuxta inniheldur laktósa“).

Skel hylkisins:

- Skel hylkjanna fyrir 5 mg og 10 mg inniheldur gelatín, títantvíoxíð (E171) og rautt járnnoxíð (E172).
- Skel hylkisins fyrir 20 mg inniheldur gelatín og títantvíoxíð (E171).
- Öll hylkin eru með ætu, svörtu prentbleki.

Lýsing á útliti Lojuxta og pakkningastærðir

- Lojuxta 5 mg er hart hylki með appelsínugulu loki/appelsínugult hylki með áletrununum „5 mg“ á hylkinu og „A733“ á lokinu með svörtu bleki.
- Lojuxta 10 mg er hart hylki með appelsínugulu loki/hvít hylki með áletrununum „10 mg“ á hylkinu og „A733“ á lokinu með svörtu bleki.
- Lojuxta 20 mg er hart hylki með hvítu loki/hvít hylki með áletrununum „20 mg“ á hylkinu og „A733“ á lokinu með svörtu bleki.

Pakkningastærðir:

28 hylki

Markaðsleyfishafi

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Írland

Framleiðandi

HÄLSA Pharma GmbH
Hafenweg 18-20
48155 Münster
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Lojuxta 30 mg hörð hylki

Lojuxta 40 mg hörð hylki

Lojuxta 60 mg hörð hylki

lomitapíð

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Lojuxta og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Lojuxta
3. Hvernig nota á Lojuxta
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Lojuxta
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Lojuxta og við hverju það er notað

Lojuxta inniheldur virkt efni sem kallast lomitapíð. Lomitapíð er „blóðfitulækkandi lyf“ sem verkar með því að hindra virkni „frymisagna flutningsprótíns fyrir þríglýseríð“. Þetta prótín finnst í lifrar- og þarmafrumum þar sem það tekur þátt í að setja saman fituefni í stærri agnir sem síðan er sleppt út í blóðrásina. Með því að hindra þetta prótín dregur lyfið úr fitu- og kólesterólgildum (lípíðum) í blóðinu.

Lojuxta er notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með mjög hátt kólesteról sökum ástands sem gengur í ættir þeirra (arfhrein ættgeng kólesterólhækkun eða HoFH). Venjulega gengur hátt kólesteról í erfðir, bæði frá föður og móður, sem einnig hafa fengið það frá sínum foreldrum. „Slæma“ kólesterólgildi sjúklingsins er þá mjög hátt frá unga aldri. „Slæma“ kólesterólið getur leitt til hjartaáfalla, heilablóðfalla eða annarra áfalla við ungan aldur. Lojuxta er notað með mataræði með litlu fituinnihaldi og öðrum meðferðum til að lækka blóðfitu og vinnur að lækkun kólesterólgilda. Lojuxta getur lækkað gildi í blóði á:

- Lágþéttnikólesteróli (LDL-kólesteróli, „slæmu“ kólesteróli)
- heildarkólesteróli
- apólípópróteini B, próteini sem flytur „slæmt kólesteról“ í blóðinu
- þríglýseríðum (fitu sem flyst í blóði)

2. Áður en byrjað er að nota Lojuxta

Ekki má nota Lojuxta:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir lomitapíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm eða óútskýrðar, óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum
- ef þú ert með vandamál í þörmum eða getur ekki frásogað mat úr þörmum
- ef þú tekur meira en 40 mg af simvastatíni daglega (annað lyf sem notað er til að lækka kólesteról)
- ef þú notar einhver eftirtalinn lyfja sem hafa áhrif á hvernig lomitapíð er brotið niður í líkamanum:
 - ítrakónazól, ketókónazól, flúkónazól, vorikónasól eða posakónazól (við sveppasýkingum)
 - telítrómýsín, klarítrómýsín eða erytrómýsín (við bakteríusýkingum)
 - indínavír, nelfínavír eða saquínavír (við HIV-sýkingu)
 - diltíazem, verapamíl (við háum blóðþrýstingi eða hjartaöng) og drónedarón (til að ná stjórn á hjartslætti)
- við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð (sjá kafla 2 undir „Meðganga og brjóstagjöf“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Lojuxta er notað ef:

- þú hefur verið með lifrarsjúkdóma þ.m.t. meðan á meðferðum með öðrum lyfjum stóð. Þessi hylki kunna að valda aukaverkunum sem geta líka verið einkenni um lifrarsjúkdóma. Þessar aukaverkanir eru taldar upp í kafla 4 og þú verður **að láta lækni vita tafarlaust** ef þú færð einhver þessara einkenna því þau geta verið af völdum lifrarskemmda. Læknirinn mun framkvæma blóðprufur til að athuga lifrina áður en þú byrjar að taka hylkin, ef skammturinn er aukinn og reglulega meðan á meðferð stendur. Blóðprufurnar hjálpa læknum að aðlaga skammtinn þinn. Ef prufurnar sýna einhver vandamál í lifur getur læknirinn ákveðið að minnka skammtinn þinn eða að stöðva meðferðina.

Í einhverjum tilvikum gætirðu fundið fyrir vökvatapi/vökvaskorti, t.d. þegar um er að ræða uppköst, ógleði og niðurgang. Mikilvægt er að forðast vökvaskort með því að drekka nóg (sjá kafla 4).

Börn og unglíngar

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Þar af leiðandi er ekki mælt með notkun lyfsins handa börnum og unglíngum.

Notkun annarra lyfja samhliða Lojuxta

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Auk þess geta önnur lyf haft áhrif á starfsemi Lojuxta í líkamanum. Notið ekki eftirfarandi lyf með Lojuxta:

- sum lyf við bakteríu-, sveppa- eða HIV-sýkingu (sjá kafla 2 undir „Ekki má nota Lojuxta“)
- sum lyf við háum blóðþrýstingi, hjartaöng eða til að ná stjórn á hjartslætti (sjá kafla 2 undir „Ekki má nota Lojuxta“)

Auk þess skaltu láta lækninn eða lyfjafræðinginn vita ef þú notar einhver af eftirfarandi lyfjum þar sem aðlaga gæti þurft skammtinn af Lojuxta:

- lyf sem lækka kólesteról (t.d. atorvastátín)
- samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku (t.d. etínýlestradíól, norgestímat)
- sykursterar (t.d. beklómetasón, prednisólón), steralyf sem notuð eru við bólgum við aðstæður svo sem alvarlegan asma og liðbólgu
- krabbameinslyf (t.d. bíkalútamíð, lapatíníð, metótrexat, nílótíníð, pazópaníð, tamoxífen) eða lyf við ógleði/uppköstum með krabbameinsmeðferð (t.d. fosaprepítant)
- lyf sem draga úr starfsemi ónæmiskerfisins (t.d. cíklósporín, tacrólímús)
- lyf við bakteríu- eða sveppasýkingum (t.d. nafsillín, azítromýsín, roxítromýsín, klótrímazól)
- lyf til meðferðar við og til að koma í veg fyrir blóðtappa (t.d. cilostazól, ticagrelor)
- lyf við hjartaöng – brjóstverkur frá hjarta (t.d. ranólazín)
- lyf til að lækka blóðþrýsting (t.d. amlóðípín, lacípín)
- lyf til að ná stjórn á hjartslætti (t.d. amíódarón)
- lyf við flogaveiki (t.d. fenóbarbítal, karbamazepín, fenýtóín)
- lyf við sykursýki (t.d. píóglítazón, linaglíptín)
- lyf við berklum (t.d. ísóníazíð, rífampicín).
- sýklalyf af tetrasýklíngerð til meðhöndlunar á sýkingum eins og þvagfærasýkingum
- lyf til meðhöndlunar á kvíðaröskunum og þunglyndi (t.d. alprazólám, flúoxetín, flúvoxamín)
- sýrubindandi lyf (t.d. ranítídín, cimetíðín)
- amínóglútétímíð – lyf til meðferðar á Cushing's-heilkenni
- lyf til meðhöndlunar á alvarlegum þrymlabólum (t.d. ísótretínóín)
- paracetamól – við verkjum
- lyf við slímseigjuskjúkdómi (t.d. ivacaftór)
- lyf við þvagleka (t.d. própíverín)
- lyf til meðhöndlunar á lágum natríumgildum í blóði (t.d. tolvaptan)
- lyf til meðhöndlunar á miklum svefndrunga að degi til (t.d. modafíníl)
- sum jurta-lyf:
 - jóhannesarjurt (við þunglyndi)
 - Ginkgo (til að bæta minni)
 - Goldenseal (við bólgum og sýkingum)

Lojuxta getur haft áhrif á virkni annarra lyfja. Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef notuð eru einhver af eftirfarandi lyfjum:

- getnaðarvarnarlyf til inntöku (sjá kafla 2 undir „Meðganga og brjóstagið“)
- önnur lyf til að lækka kólesteról s.s.:
 - statín eins og simvastátín. Hættan á lifrarskemmd eykst ef þetta lyf er notað á sama tíma og statín. Eymsli og verkir í vöðvum (vöðvaþrautir) eða máttleysi í vöðvum (vöðvakvilli) geta einnig komið fram. **Hafðu tafarlaust samband við lækni ef einhver óútskýrð eymsli, verkir eða máttleysi gera vart við sig í vöðvum.** Ekki taka meira en 40 mg af simvastatíni með Lojuxta (sjá kafla 2 undir „Ekki má nota Lojuxta“)
- segavarnarlyf með kúmaríni til að þynna blóðið (t.d. warfarín)
- krabbameinslyf (t.d. everólímús, imatíníð, lapatíníð, nilótíníð, tópotékan)
- lyf sem draga úr starfsemi ónæmiskerfisins (t.d. sírólímús)
- lyf við HIV-sýkingu (t.d. maravíroc)
- lyf til meðferðar á og til að koma í veg fyrir blóðtappa (t.d. dabígatran etexílat)
- lyf við hjartaöng – brjóstverkur frá hjarta (t.d. ranólazín)
- lyf til að lækka blóðþrýsting (t.d. talínólól, aliskíren, ambrísentan)
- lyf til að ná stjórn á hjartslætti (t.d. dígoxín)
- lyf við sykursýki (t.d. saxaglíptín, sitaglíptín)
- lyf til að meðhöndla þvagsýrugigt (t.d. kolsísín)
- lyf til meðhöndlunar á lágu natríumgildi í blóði (t.d. tolvaptan)
- ofnæmislyf við frjókornaofnæmi (t.d. fexófenadín)

Notkun Lojuxta með mat, drykk eða áfengi

- Ekki drekka greipaldinsafa af hvaða tegund sem er.
- Ekki er mælt með neyslu áfengis meðan á meðferð með Lojuxta stendur.
- Það gæti þurft að breyta skammtinum af Lojuxta ef þú neytir piparmyntuolíu eða beiskjuappelsína.
- Þú verður að fylgja mataræði með litlu fituinnihaldi meðan þú tekur lyfið til að draga úr líkum á magavandamálum. Fáðu aðstoð hjá næringarráðgjafa til að finna út hvað þú getur borðað meðan þú tekur Lojuxta.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki taka lyfið við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð því það getur hugsanlega skaðað ófætt barn þitt. Hættu að taka hylkin og hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú verður þunguð meðan á meðferð stendur.

Meðganga

- Áður en meðferð hefst, skaltu staðfesta að þú sért ekki þunguð og notir örugga getnaðarvörn eins og lækni þinn hefur ráðlagt. Ef þú notar getnaðarvarnarpillur og færð niðurgang eða uppköst sem vara lengur en 2 daga þarftu að nota viðbótargetnaðarvörn (t.d. smokka, hettu) í 7 daga eftir að einkennin hætta.
- Ef þú ákveður að þú viljir verða þunguð eftir að þú byrjar á meðferð með Lojuxta skaltu láta lækni þinn vita því það gæti þurft að breyta meðferðinni.

Brjóstgjöf

- Ekki er þekkt hvort Lojuxta skilst út í brjóstamjólk. Láttu lækni þinn vita ef þú ert með barn á brjósti eða ráðgerir að hafa barn á brjósti. Hugsanlega ráðleggur hann þér að hætta að nota Lojuxta eða hætta brjóstgjöf.

Akstur og notkun véla

Meðferðin getur haft áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla. Ef þú finnur fyrir sundli meðan á meðferð stendur skaltu ekki aka eða nota vélar fyrir en þér líður betur.

Lojuxta inniheldur laktósa.

Ef lækni þinn hefur sagt þér að þú sért haldin(n) óþoli gagnvart einhverjum tegundum sykurs skaltu hafa samband við hann áður en þú tekur lyfið.

3. Hvernig nota á Lojuxta

Notið lyfið alltaf eins og lækni þinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni þínu eða lyfjafræðingi. Hylkin ættirðu að fá hjá lækni með reynslu af meðferð blóðfitusjúkdóma sem kemur til með að fylgjast með þér reglulega.

Ráðlagður upphafsskammtur er eitt 5 mg hylki á dag. Lækni þinn gæti ákveðið að auka skammtinn hægt og bítandi upp í 60 mg hámarksskammt á dag. Lækni þinn mun upplýsa þig um:

- hvaða skammt eigi að taka og hversu lengi,
- hvenær eigi að auka eða minnka skammtinn.

Ekki breyta skammtinum sjálf(ur).

- Taktu inn lyfið einu sinni á dag fyrir svefn með glasi af vatni og a.m.k. 2 klst. eftir kvöldmat (sjá kafla 2 undir „Notkun Lojuxta með mat, drykk eða áfengi“).
- Ekki taka lyfið með mat þar sem inntaka á hylkjunum með mat getur valdið magavandamálum.
- Ef þú notar annað lyf sem lækkar kólesteról með því að binda gallsýrur, eins og kólesevelam eða kolestýramín, skaltu taka það lyf a.m.k. **4 klst. áður eða 4 klst. eftir** að þú tekur Lojuxta.

Vegna hugsanlegra milliverkana við önnur lyf kann læknirinn að gera breytingar á tímasetningunni þegar lyfið er tekið inn. Læknirinn gæti einnig ákveðið að minnka skammtinn af Lojuxta. Þú verður að láta lækninn vita um allar breytingar á lyfjum sem þú notar.

Þú þarft líka að taka daglega inn E-vítamín og fæðubótarefni með nauðsynlegum fitusýrum (omega-3 og omega-6) meðan þú notar þetta lyf. Venjulegur skammtur sem þú þarft að taka er sýndur hér á eftir. Fáðu upplýsingar hjá lækni eða næringarfræðingi um hvar þú getur nálgast þessi fæðubótarefni. Sjá kafla 2 undir „Notkun Lojuxta með mat, drykk eða áfengi“.

Daglegt magn	
E-vítamín	400 a.e.*
Omega-3	U.þ.b.
Eikósapentensýra, EPA	110 mg*
Dókósahehexensýra, DHA	80 mg
Alfalínólensýra, ALA	210 mg
Omega-6	
Línólsýra	200 mg

* a.e. – alþjóðaeiningar, mg - milligrömm

Ef tekinn er stærri skammtur af Lojuxta en mælt er fyrir um
Hafið strax samband við lækni eða lyfjafræðing.

Ef gleymist að taka Lojuxta

Takið venjulegan skammt á réttum tíma næsta dag. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Lojuxta

Ef þú hættir að nota lyfið getur kólesterólið þitt hækkað aftur. Hafðu samband við lækninn áður en þú hættir að taka lyfið.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir:

- tilkynningar um óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna á lifrarsarfsemi hafa verið algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum). Einkenni lifrarsjúkdóma eru m.a.:
 - ógleði
 - uppköst
 - magaverkur
 - eymsli og verkir í vöðvum
 - hiti
 - gulnun húðar eða hvítu í augum
 - óvenjumikil þreyta
 - flensutilfinning

Láttu lækninn strax vita ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum einkennum því hann mun hugsanlega stöðva meðferðina.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa einnig komið fyrir:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- niðurgangur
- ógleði og uppköst
- magaverkur, óþægindi í maga eða þaninn kviður
- minnkuð matarlyst
- meltingartruflanir
- vindgangur (uppþemba)
- hægðatregða
- þyngdartap

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- bólga í maga og þörmum sem veldur niðurgangi og uppköstum
- uppvella (skila mat upp aftur)
- ropi
- tilfinning um að þurfa að hafa hægðir, brún þörf á að hafa hægðir
- blæðing úr endaparmi eða blóð í hægðum
- sundl, höfuðverkur, mígreni
- þreyta, þróttleysi eða almennur slappleiki
- lifrastækkun, skemmd lifur eða fitulifur
- fjólubláar litabreytingar á húð, þéttir hnúðar á húð, útbrot, gulir hnúðar á húð
- breytingar á blóðstorkuprófum
- breytingar á fjölda blóðkorna
- lækkun á gildum fyrir kalíum, karótín, E-vítamín og K-vítamín í blóði
- vöðvakrampar

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- flensa eða kvef, hiti, skútabólga, hósti
- lítill fjöldi rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- vökvaskortur, munnþurrkur
- aukin matarlyst
- sviði eða stingir í húð
- bólga í auga
- sár eða særindi í hálsi
- blóðug uppköst
- húðþurrkur
- blöðrur
- óhófleg svitamyndun
- liðverkir eða bólgur, verkir í höndum eða fótum
- vöðvaverkir
- blóð eða prótín í þvagi
- brjóstverkur
- breytingar á göngulagi
- óeðlilegar niðurstöður prófa lungnastarfsemi

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- hárlós (skalli)
- vöðvaverkir
- vökvatap sem getur valdið höfuðverk, munnþurrki, sundli, þreytu eða meðvitundarleysi (vökvaskortur)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt**

fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Lojuxta

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum eða öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið glasið vel lokaða til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Lojuxta inniheldur

- Virka innihaldsefnið er lomitapíð.
Lojuxta 30 mg: hvert hart hylki inniheldur lomitapíð mesýlat sem samsvarar 30 mg af lomitapíði.
Lojuxta 40 mg: hvert hart hylki inniheldur lomitapíð mesýlat sem samsvarar 40 mg af lomitapíði.
Lojuxta 60 mg: hvert hart hylki inniheldur lomitapíð mesýlat sem samsvarar 60 mg af lomitapíði.
- Önnur innihaldsefni eru: forhleypt sterkja, natríumsterkjuglýkólat (gerð A), örkristallaður sellulósi, laktósaeinhýdrat, vatnsfrí kísilkvoða og magnesíumsterat (upplýsingar um laktósaeinhýdrat eru í kafla 2 undir „Lojuxta inniheldur laktósa“).

Skel hylkisins:

- Skel hylkisins fyrir 30 mg inniheldur gelatín, títantvíoxíð (E171), rautt járnoxíð (E172) og gult járnoxíð (E172).
- Skel hylkisins fyrir 40 mg inniheldur gelatín, títantvíoxíð (E171) og gult járnoxíð (E172).
- Skel hylkisins fyrir 60 mg inniheldur gelatín, títantvíoxíð (E171) og gult járnoxíð (E172).
- Öll hylkin eru með ætu, svörtu prentbleki.

Lýsing á útliti Lojuxta og pakkningastærðir

- Lojuxta 30 mg er hart hylki með appelsínugulu loki/gult hylki með áletrunum „30 mg“ á hylkinu og „A733“ á lokinu með svörtu bleki.
- Lojuxta 40 mg er hart hylki með gulu loki/hvítt hylki með áletrunum „40 mg“ á hylkinu og „A733“ á lokinu með svörtu bleki.
- Lojuxta 60 mg er hart hylki með gulu loki/gult hylki með áletrunum „60 mg“ á hylkinu og „A733“ á lokinu með svörtu bleki.

Pakkningastærðir:

28 hylki

Markaðsleyfishafi

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Írland

Framleiðandi

HÄLSA Pharma GmbH
Hafenweg 18-20
48155 Münster
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.