

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Lojuxta 5 mg tvrdé kapsuly
Lojuxta 10 mg tvrdé kapsuly
Lojuxta 20 mg tvrdé kapsuly
Lojuxta 30 mg tvrdé kapsuly
Lojuxta 40 mg tvrdé kapsuly
Lojuxta 60 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Lojuxta 5 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje lomitapídiummesilát, čo zodpovedá 5 mg lomitapidu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 70,12 mg laktózy (vo forme monohydrátu) (pozri časť 4.4).

Lojuxta 10 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje lomitapídiummesilát, čo zodpovedá 10 mg lomitapidu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 140,23 mg laktózy (vo forme monohydrátu) (pozri časť 4.4).

Lojuxta 20 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje lomitapídiummesilát, čo zodpovedá 20 mg lomitapidu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 129,89 mg laktózy (vo forme monohydrátu) (pozri časť 4.4).

Lojuxta 30 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje lomitapídiummesilát, čo zodpovedá 30 mg lomitapidu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 194,84 mg laktózy (vo forme monohydrátu) (pozri časť 4.4).

Lojuxta 40 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje lomitapídiummesilát, čo zodpovedá 40 mg lomitapidu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 259,79 mg laktózy (vo forme monohydrátu) (pozri časť 4.4).

Lojuxta 60 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje lomitapídiummesilát, čo zodpovedá 5 mg lomitapidu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 389,68 mg laktózy (vo forme monohydrátu) (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Lojuxta 5 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula s oranžovým vrchnákom a oranžovým telom s dĺžkou 19,4 mm s potlačením čiernou farbou „5 mg“ na tele a „A733“ na vrchnáku.

Lojuxta 10 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula s oranžovým vrchnákom a bielym telom s dĺžkou 19,4 mm s potlačením čiernou farbou „10 mg“ na tele a „A733“ na vrchnáku.

Lojuxta 20 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula s bielym vrchnákom a bielym telom s dĺžkou 19,4 mm s potlačením čiernou farbou „20 mg“ na tele a „A733“ na vrchnáku.

Lojuxta 30 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula s oranžovým vrchnákom a žltým telom s dĺžkou 21,6 mm s potlačením čiernou farbou „30 mg“ na tele a „A733“ na vrchnáku.

Lojuxta 40 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula so žltým vrchnákom a bielym telom s dĺžkou 23,4 mm s potlačením čiernou farbou „40 mg“ na tele a „A733“ na vrchnáku.

Lojuxta 60 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula so žltým vrchnákom a žltým telom s dĺžkou 23,4 mm s potlačením čiernou farbou „60 mg“ na tele a „A733“ na vrchnáku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Lojuxta je indikovaná ako doplnok k diéte s nízkym obsahom tukov a k iným liekom na zníženie hladiny lipidov s aferézou lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) alebo bez nej u dospelých pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (HoFH).

Ak je to možné, je potrebné geneticky potvrdiť HoFH. Musia sa vylúčiť iné formy primárnej hyperlipoproteínémie a sekundárne príčiny hypercholesterolémie (napr. nefrotický syndróm, hypotyreóza).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Lojuxtou má začať a sledovať lekár so skúsenosťami v liečbe porúch metabolizmu lipidov.

Dávkovanie

Odporúčaná úvodná dávka je 5 mg jedenkrát denne. Ak je bezpečnosť a znášanlivosť lieku prijateľná, po 2 týždňoch sa dávka môže zvýšiť na 10 mg, a potom v minimálne 4-týždňových intervaloch na 20 mg, 40 mg a na maximálnu odporúčanú dávku 60 mg (pozri časť 4.8).

Dávka sa má zvyšovať postupne, aby sa minimalizoval výskyt a závažnosť nežiaducich reakcií na gastrointestinálny trakt a zvýšenia aminotransferázy.

Podávanie s jedlom môže zvýšiť expozíciu lomitapidu. Má sa užívať na prázdny žalúdok minimálne 2 hodiny po večernom jedle, pretože obsah tuku v poslednom jedle môže nepriaznivo ovplyvniť znášanlivosť v gastrointestinálnom trakte.

Výskyt a závažnosť gastrointestinálnych nežiaducich reakcií spojených s užívaním Lojuxty sa znižuje pri dodržiavaní diéty s nízkym obsahom tukov. Pacienti majú pred začiatkom užívania lieku dodržiavať diétu, ktorá dodáva menej ako 20 % energie z tukov a majú ju dodržiavať aj počas liečby. Pacienti majú dostať dietetické poradenstvo.

Pacienti sa majú vyhnúť konzumácii grapefruitovej šťavy (pozri časti 4.4 a 4.5).

U pacientov užívajúcich stabilnú udržiavaciu dávku Lojuxty, ktorí dostávajú atorvastatín, je potrebné buď:

- podávať dávku liekov s odstupom 12 hodín

ALEBO

- znížiť dávku Lojuxty o polovicu.

Pacienti užívajúci 5 mg majú zostať na 5 mg.

Na základe odpovede hladiny LDL-C a bezpečnosti/znášanlivosti možno potom zvážiť opatrnú titráciu. Po vysadení atorvastatínu sa má na základe odpovede hladiny LDL-C a bezpečnosti/znášanlivosti dávka Lojuxty titrovať smerom nahor.

U pacientov užívajúcich stabilnú udržiavaciu dávku Lojuxty, ktorí dostávajú akýkoľvek iný slabý inhibítor CYP3A4, sa má dávka liekov (Lojuxta a slabý inhibítor CYP3A4) podať s odstupom 12 hodín.

Je potrebné zvážiť obmedzenie maximálnej dávky Lojuxty podľa želanej odpovede hladiny LDL-C.

Pri podávaní viac ako jedného slabého inhibítora CYP3A4 s Lojuxtou sa vyžaduje zvýšená obozretnosť.

Na základe pozorovaní znížených hladín esenciálnych mastných kyselín a vitamínu E v klinických štúdiách majú pacienti denne užívať potravinové doplnky, ktoré poskytujú 400 IU vitamínu E a približne 200 mg kyseliny linolovej, 110 mg kyseliny eikozapentaénovej (EPA), 210 mg kyseliny alfa-linolénovej (ALA) a 80 mg kyseliny dokozahehexaénovej (DHA) denne počas liečby Lojuxtou.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Skúsenosti s používaním lomitapidu u pacientov vo veku 65 rokov alebo starších sú obmedzené. U týchto pacientov je preto potrebná osobitná opatrnosť.

Keďže odporúčaný dávkovací režim začína na nízkych hodnotách rozsahu dávkovania a dávka sa opatrne zvyšuje na základe individuálnej znášanlivosti, u starších pacientov sa neodporúča úprava dávkovacieho režimu.

Porucha funkcie pečene

Lomitapid je kontraindikovaný u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene vrátane pacientov s nevysvetlenými pretrvávajúcimi výsledkami vyšetrení funkcie pečene mimo normy (pozri časti 4.3 a 5.2).

Pacienti s miernou poruchou funkcie pečene (trieda podľa Childa-Pugha A) nemajú prekročiť dávku 40 mg denne.

Porucha funkcie obličiek

Pacienti na dialýze s poškodením obličiek v terminálnom štádiu nemajú prekročiť 40 mg denne (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lomitapidu u detí vo veku < 18 rokov nebola stanovená, a preto sa použitie tohto lieku u detí neodporúča. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene a pacienti s nevysvetlenými pretrvávajúcimi výsledkami vyšetrení funkcie pečene mimo normy (pozri časť 4.2).
- Pacienti so známym závažným alebo chronickým ochorením čriev, ako je napr. zápalové ochorenie čriev alebo malabsorpcia.
- Súbežné podávanie > 40 mg simvastatínu (pozri časť 4.5).
- Súbežné užívanie Lojuxty so silnými alebo stredne silnými inhibítormi cytochrómu P450 (CYP) 3A4 (napr. azolovými antimykotikami, ako je napr. itrakonazol, flukonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol; makrolidovými antibiotikami, ako je napr. erytromycín alebo klaritromycín; ketolidovými antibiotikami, ako je napr. telitromycín; inhibítormi proteázy HIV; blokátormi kalciového kanála diltiazemom a verapamilom a antiarytmikom dronedarónom [pozri časť 4.5]).
- Gravidita (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hladiny pečeňových enzýmov mimo normy a sledovanie pečene

Lomitapid môže spôsobiť zvýšenie hladín pečeňových enzýmov alanínaminotransferázy [ALT] a aspartátaminotransferázy [AST] a steatózu pečene (pozri časť 5.1). Nedošlo k žiadnemu súbežnému ani následnému klinicky významnému zvýšeniu hladiny sérového bilirubínu, INR ani alkalickéj fosfatázy. Nie je známa miera, do akej steatóza pečene spôsobená lomitapidom podporuje zvyšovanie hladiny aminotransferázy. Zmeny pečeňových enzýmov sa môžu objaviť kedykoľvek počas liečby, avšak najčastejšie k nim dochádza počas zvyšovania dávky.

Hoci neboli hlásené prípady dysfunkcie pečene (zvýšená hladina aminotransferázy so zvýšenou hladinou bilirubínu alebo medzinárodným normalizovaným pomerom [INR]) ani zlyhania pečene, existuje obava, že lomitapid môže vyvolať steatohepatitídu, ktorá sa môže po niekoľkých rokoch vyvinúť do cirhózy. Vzhľadom na veľkosť a trvanie klinických štúdií na podporu bezpečnosti a účinnosti lomitapidu pri HoFH sa zistenie nežiaduceho výsledku nepredpokladalo.

Sledovanie vyšetrení funkcie pečene

Pred začatím liečby Lojuxtou je potrebné určiť hladinu ALT, AST, alkalickéj fosfatázy, celkového bilirubínu, gamaglutamyltransferázy (gama-GT) a sérového albumínu. Liek je kontraindikovaný u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene a u pacientov s nevysvetlenými pretrvávajúcimi výsledkami vyšetrení funkcie pečene mimo normy. Ak sú východiskové hodnoty výsledkov vyšetrení funkcie pečene mimo normy, je potrebné zväziť začatie podávania lieku až po náležitom vyšetrení hepatológom a vysvetlení alebo ústupe východiskových odchýlok.

Počas prvého roka sa má vyšetrovať funkcia pečene (aspoň hladina ALT a AST) pred každým zvýšením dávky alebo raz mesačne podľa toho, čo nastane skôr. Po prvom roku sa tieto vyšetrenia robia minimálne každé 3 mesiace a pred každým zvýšením dávky. Ak sa pozorujú zvýšenia hladín aminotransferázy, dávku Lojuxty sa zníži a pri pretrvavaní týchto hladín alebo ich klinicky významných zvýšeníach liečbu prerušte (pozri osobitné odporúčania v tabuľke 1).

Úprava dávky na základe zvýšených hladín pečeňových aminotransferáz

Tabuľke 1 zhrňa odporúčania na úpravu dávky a sledovanie pacientov, u ktorých sa objavili zvýšené hladiny aminotransferázy počas liečby Lojuxtou.

Tabuľka 1: Úprava dávky a sledovanie pacientov so zvýšenými hladinami aminotransferáz

ALT alebo AST	Odporúčania týkajúce sa liečby a sledovania*
≥ 3- a < 5-násobok hornej hranice normy (HHN)	<ul style="list-style-type: none">• Potvrďte zvýšenie opakovaným meraním v rámci jedného týždňa.• V prípade, že sa potvrdí, znížte dávku a urobte ďalšie vyšetrenia pečene, ak ešte neboli urobené (ako je napr. hladina alkalickej fosfatázy, celkový bilirubín a INR).• Vyšetrenia opakujte raz za týždeň a dávkovanie vysaďte, ak sa objavia prejavy funkcie pečene mimo normy (zvýšená hladina bilirubínu alebo INR), ak hladiny aminotransferázy stúpnu nad 5-násobok HHN alebo ak hladiny aminotransferázy neklesnú pod 3-násobok HHN v priebehu asi 4 týždňov. Pacientov s hladinami aminotransferázy trvalo zvýšenými > 3-násobok HHN poukážte k hepatológovi na ďalšie vyšetrenie.• Ak sa Lojuxta začína opätovne podávať po klesnutí hladín aminotransferázy na < 3-násobok HHN, zväzte zníženie dávky a vyšetrenia súvisiace s pečeňou sledujte častejšie.
≥ 5-násobok HHN	<ul style="list-style-type: none">• Dávkovanie vysaďte a urobte ďalšie vyšetrenia pečene, ak ešte neboli urobené (ako napr. hladina alkalickej fosfatázy, celkový bilirubín a INR). Ak hladiny aminotransferáz neklesnú pod 3-násobok HHN v rámci približne 4 týždňov, pacienta poukážte k hepatológovi na ďalšie vyšetrenie.• Ak sa Lojuxta začína opätovne podávať po klesnutí hladín aminotransferázy na < 3-násobok HHN, znížte dávku a vyšetrenia súvisiace s pečeňou sledujte častejšie.

*Odporúčania na základe hodnoty HHN približne 30 – 40 medzinárodných jednotiek/l.

Ak sú zvýšenia hladín aminotransferázy sprevádzané klinickými príznakmi poškodenia pečene (ako napr. nauzeou, vracaním, bolesťou brucha, horúčkou, žltáčkou, letargiou, príznakmi podobnými chrípke), zvýšeniami hladiny bilirubínu na ≥ 2-násobok HHN alebo aktívnym ochorením pečene, liečbu Lojuxtou vysaďte a pacienta poukážte k hepatológovi na ďalšie vyšetrenie.

Ak budú prínosy prevažovať nad rizikami spojenými s možným ochorením pečene, môže sa zväziť opätovné začatie liečby.

Steatóza pečene a riziko progresívneho ochorenia pečene

V súlade s mechanizmom účinku lomitapidu väčšina pacientov vykazovala zvýšený obsah tuku v pečeni. V otvorenej štúdií fázy 3 sa u 18 z 23 pacientov s HoFH vyvinula steatóza pečene (tuk v pečeni > 5,56 %) na základe meraní pomocou jadrovej magnetickej rezonančnej spektroskopie (MRS) (pozri časť 5.1). Medián absolútneho zvýšenia tuku v pečeni meraného pomocou MRS bolo 6 % po 26 týždňoch a po 78 týždňoch liečby v porovnaní s 1 % na začiatku. Steatóza pečene je rizikovým faktorom progresívneho ochorenia pečene vrátane steatohepatitídy a cirhózy. Dlhodobé následky steatózy pečene súvisiace s liečbou lomitapidom nie sú známe. Klinické údaje naznačujú, že akumulácia tuku v pečeni je po ukončení liečby Lojuxtou reverzibilná, ale nie je známe, či histologické následky pretrvávajú, najmä po dlhodobom užívaní.

Sledovanie na zistenie progresívneho ochorenia pečene

Na začiatku liečby a pravidelne každý rok je potrebné vykonať vyšetrenie na zistenie steatohepatitídy/fibrózy pomocou týchto zobrazovacích hodnotení a hodnotení biologických markerov:

- zobrazovanie na účely stanovenia elastickeho tkaniva, napr. Fibroscan, zobrazovanie pomocou akustického impulzu ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse*) alebo elastografia pomocou magnetickej rezonancie (MR)
- stanovenie gama-GT a sérového albumínu na zistenie možného poškodenia pečene
- vyhodnotenie minimálne jedného markera z každej z týchto kategórií:
 - vysoko citlivý C-reaktívny proteín (hs-CRP), rýchlosť sedimentácie erytrocytov (ESR), fragment CK-18, NashTest (zápal pečene)
 - panel markerov pokročilej fibrózy pečene (ELF), Fibrometer, pomer AST/ALT, skóre Fib-4, Fibrotest (fibróza pečene)

Pri vykonávaní týchto vyšetrení a pri ich interpretácii majú spolupracovať ošetrojúci lekár a hepatológ. U pacientov, ktorých výsledky poukazujú na výskyt steatohepatitídy alebo fibrózy, je potrebné zvažiť biopsiu pečene.

Ak sa u pacienta biopsiou potvrdí steatohepatitída alebo fibróza, treba nanovo posúdiť pomer prínosu a rizika a v prípade potreby ukončiť liečbu.

Dehydratácia

Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených lomitapidom hlásili prípady dehydratácie a hospitalizácie. Pacienti liečení lomitapidom majú byť upozornení na možné riziko dehydratácie v súvislosti s gastrointestinálnymi nežiaducimi reakciami a na to, aby vykonali opatrenia na zabránenie deplécie tekutín.

Súbežné užívanie inhibítorov CYP3A4

Predpokladá sa, že lomitapid je citlivým metabolickým substrátom CYP3A4. Inhibítory CYP3A4 zvyšujú expozíciu lomitapidu, pričom silné inhibítory zvyšujú expozíciu približne 27-násobne. Súbežné užívanie stredne silných až silných inhibítorov CYP3A4 s Lojuxťou je kontraindikované (pozri časť 4.3). V klinických štúdiách s lomitapidom došlo u jedného pacienta s HoFH k výraznému zvýšeniu hladiny aminotransferázy (ALT 24-násobok HHN, AST 13-násobok HHN) počas dní, kedy sa začal užívať silný inhibítor CYP3A4 klaritromycín. Ak je liečba stredne silnými až silnými inhibítormi nevyhnutná, má sa Lojuxta počas nej vysadiť.

Očakáva sa, že slabé inhibítory CYP3A4 pri súbežnom podávaní zvyšujú expozíciu lomitapidu. Pri podávaní s atorvastatínom sa má dávka Lojuxty buď užiť s odstupom 12 hodín, alebo znížiť o polovicu (pozri časť 4.2). Dávka Lojuxty sa má podávať s odstupom 12 hodín od užívania akéhokoľvek iného slabého inhibítora CYP3A4.

Súbežné užívanie induktorov CYP3A4

Očakáva sa, že lieky, ktoré indukujú CYP3A4, zvýšia mieru a rozsah metabolizmu lomitapidu. Induktory CYP3A4 účinkujú v závislosti od času a môže trvať minimálne 2 týždne, kým po nasadení dosiahnu maximálny účinok. Naopak, pri vysadení môže trvať minimálne 2 týždne, kým indukcia CYP3A4 poklesne.

Očakáva sa, že súbežné podávanie induktora enzýmu CYP3A4 zníži účinok lomitapidu. Pravdepodobne bude vplyv na účinnosť kolísavý. Pri súbežnom podávaní induktorov CYP3A4

(t. j. aminoglutetimid, nafcilín, inhibítory nenukleozidovej reverznej transkriptázy, fenobarbital, rifampicín, karbamazepín, pioglitazón, glukokortikoidy, modafinil a fenytoín) s Lojuxťou je potrebné zvážiť možnú interakciu medzi liekmi, ktorá ovplyvňuje účinnosť. Pri užívaní Lojuxty je potrebné predísť užívaniu ľubovníka bodkovaného.

Počas súbežného užívania týchto liekov sa odporúča zvýšiť frekvenciu hodnotenia hladiny LDL-C a zvážiť zvýšenie dávky Lojuxty na zaistenie udržania želanej úrovne účinnosti, ak je induktor CYP3A4 určený na dlhodobé užívanie. Pri vysadení induktora CYP3A4 je potrebné zvážiť možnosť zvýšenej expozície a možnosť potreby znížiť dávku Lojuxty.

Súbežné užívanie inhibítorov HMG CoA-reduktázy (statínov)

Lomitapid zvyšuje plazmatickú koncentráciu statínov. U pacientov, ktorí dostávajú Lojuxtu ako doplnkovú liečbu k statínu, treba sledovať nežiaduce udalosti, ktoré súvisia s užívaním vysokých dávok statínu. Statíny môžu niekedy spôsobovať myopatiu. V zriedkavých prípadoch môže myopatia nadobudnúť formu rabdomyolýzy s akútnym zlyhaním obličiek alebo bez neho ako následok myoglobinúrie a môže viesť k smrti. Všetci pacienti, ktorí dostávajú okrem statínu lomitapid, majú byť upozornení na potenciálne zvýšené riziko vzniku myopatie a majú dostať pokyn, aby okamžite nahlásili nevysvetliteľnú svalovú bolesť, citlivosť alebo slabosť. Pri užívaní Lojuxty sa nemá užívať dávka simvastatínu nad > 40 mg (pozri časť 4.3).

Grapefruitová šťava

Pri liečbe Lojuxťou musia pacienti zo stravy vylúčiť grapefruitovú šťavu.

Riziko supratherapeutickej alebo subtherapeutickej antikoagulácie kumarínovými antikoagulanciami

Lomitapid zvyšuje plazmatickú koncentráciu warfarínu. Zvýšenie dávky Lojuxty môže viesť k supratherapeutickej antikoagulácii a zníženie dávky môže viesť k subtherapeutickej antikoagulácii. Ťažkosti so sledovaním INR viedli k predčasnemu vyradeniu jedného z piatich pacientov zo štúdie fázy 3, ktorí súbežne užívali warfarín. U pacientov užívajúcich warfarín sa má pravidelne sledovať INR, najmä po zmene dávky Lojuxty. Dávka warfarínu sa má upraviť podľa klinickej indikácie.

Konzumácia alkoholu

Alkohol môže zvýšiť hladiny tuku v pečeni a viesť k poškodeniu pečene alebo k jeho zhoršeniu. V klinickej štúdií fázy 3, 3 zo 4 pacientov s hladinami ALT zvýšenými na > 5-násobok HHN hlásili konzumáciu alkoholu nad limity odporúčané v protokole. Konzumácia alkoholu sa počas liečby lomitapidom neodporúča.

Hepatotoxické liečivá

Pri užívaní Lojuxty s inými liečivami, ktoré sú známe ako potenciálne hepatotoxické, ako je izotretinoín, amiodarón, paracetamol (> 4 g/deň počas ≥ 3 dni/týždeň), metotrexát, tetracyklíny a tamoxifén, je potrebná zvýšená opatrnosť. Účinok súbežného podávania lomitapidu s inými hepatotoxickými liekmi nie je známy. Častejšie sledovanie vyšetrení pečene môže byť opodstatnené.

Znížená absorpcia vitamínov rozpustných v tukoch a mastných kyselín v sére

Vzhľadom na mechanizmus účinku v tenkom čreve môže lomitapid znižovať absorpciu živín rozpustných v tukoch. V štúdií fázy 3 pacienti dostávali denné potravinové doplnky vitamínu E, kyseliny linolovej, ALA, EPA a DHA. V tejto štúdií priemerné hodnoty vitamínu E, ALA, kyseliny linolovej, EPA, DHA a kyseliny arachidónovej poklesli v porovnaní s východiskovou hodnotou do 26 týždňa, no zostali nad spodným limitom referenčného rozsahu. Nežiaduce klinické následky takýchto poklesov neboli pri liečbe lomitapidom 78 týždňov pozorované. Pacienti liečení Lojuxťou majú denne užívať doplnky, ktoré obsahujú 400 medzinárodných jednotiek vitamínu E a približne 200 mg kyseliny linolovej, 210 mg ALA, 110 mg EPA a 80 mg DHA.

Antikoncepčné opatrenia u žien vo fertilnom veku

Pred začatím liečby u žien vo fertilnom veku je potrebné poskytnúť rady o účinných metódach antikoncepcie a začať používať účinnú antikoncepciu. Pacientky užívajúce perorálne kontraceptíva na báze estrogénu je potrebné poučiť o možnej strate účinnosti z dôvodu hnačky a/alebo vracania (pozri časť 4.5). Perorálne kontraceptíva s obsahom estrogénu sú slabými inhibítormi CYP3A4 (pozri časť 4.2).

Pacientky treba poučiť, aby sa v prípade otehotnenia bezodkladne obrátili na svojho lekára a prestali užívať Lojuxtu (pozri časť 4.6).

Laktóza

Lojuxta obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na lomitapidu a iné interakcie

Tabuľka 2: Liekové a iné interakcie s Lojuxtou

Lieky	Účinky na hladiny lomitapidu	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Lojuxtou
Inhibítory CYP3A4	<p>Pri súbežnom podávaní lomitapidu 60 mg s ketokonazolom 200 mg dvakrát denne, silným inhibítorom CYP3A4, sa hodnota AUC lomitapidu zvýšila približne 27-násobne a hodnota C_{max} sa zvýšila približne 15-násobne.</p> <p>Interakcie medzi stredne silnými inhibítormi CYP3A4 a lomitapidom neboli skúmané.</p> <p>Predpokladá sa, že stredne silné inhibítory CYP3A4 budú mať podstatný vplyv na farmakokinetické vlastnosti lomitapidu. Na základe výsledkov štúdie so silným inhibítorom CYP3A4 ketokonazolom a historických údajov pre modelové skúšanie CYP3A4 midazolamu sa očakáva, že súbežné užívanie stredne silných inhibítorov CYP3A4 zvyšuje expozíciu lomitapidu 4- až 10-násobne.</p> <p>Očakáva sa, že slabé inhibítory CYP3A4 pri súbežnom užívaní zvyšujú expozíciu lomitapidu.</p> <p>Keď bol lomitapid 20 mg</p>	<p>Užívanie silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A4 s Lojuxtou je kontraindikované. Ak je liečba azolovými antimykotikami (napr. itrakonazolom, ketokonazolom, flukonazolom, vorikonazolom, posakonazolom); antiarytmikom dronedarónom; makrolidovými antibiotikami (napr. erytromycínom, klaritromycínom); ketolidovými antibiotikami (napr. telitromycínom); inhibítormi proteázy HIV; blokátormi kalciového kanála diltiazemom a verapamilom nevyhnutná, liečbu Lojuxtou treba počas takejto liečby pozastaviť (pozri časť 4.3 a 4.4).</p> <p>Grapefruitová šťava je stredne silným inhibítorom CYP3A4 a očakáva sa, že bude výrazne zvyšovať expozíciu lomitapidu. Pacienti užívajúci Lojuxtu sa majú vyhnúť konzumácii grapefruitovej šťavy.</p> <p>Pri podávaní s atorvastatínom sa má dávka Lojuxty buď užiť s odstupom 12 hodín, alebo znížiť o polovicu (pozri časť 4.2). Dávka Lojuxty sa má užiť s odstupom 12 hodín od užitia akýchkoľvek iných súbežných slabých inhibítorov CYP3A4. Medzi slabé inhibítory CYP3A4 patrí napríklad:</p>

Lieky	Účinky na hladiny lomitapidu	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Lojuxtou
	<p>podávaný súbežne s atorvastatínom, slabým inhibítorom CYP3A4, AUC a C_{max} lomitapidu sa zvýšili približne 2-násobne. Keď bola dávka lomitapidu užitá s odstupom 12 hodín od užitia atorvastatínu, nebolo pozorované žiadne klinicky významné zvýšenie expozície lomitapidu.</p> <p>Keď bol lomitapid 20 mg podávaný súbežne s etinylestradiolom/norgestimátom, slabým inhibítorom CYP3A4, alebo s odstupom 12 hodín od užitia etinylestradiolu/norgestimátu, nebolo pozorované žiadne klinicky významné zvýšenie expozície lomitapidu.</p>	<p>alprazolam, amiodarón, amlodipín, atorvastatín, azitromycín, bicalutamid, cilostazol, cimetidín, cyklosporín, klotrimazol, fluoxetín, fluvoxamín, fosaprepitant, ginkgo, vodilka kanadská, izoniazid, ivakaftor, lacidipín, lapatinib, linagliptín, nilotinib, perorálne kontraktiva s obsahom estrogénu, pazopanib, mäťový olej, propiverín, ranitidín, ranolazín, roxitromycín, plod pomarančovníka horkého, takrolimus, tikagrelor a tolvaptan. Zoznam nie je úplný a predpisujúci lekári si majú prečítať informácie o predpisovaní liekov, ktoré sa majú súbežne podávať s Lojuxtou s ohľadom na interakcie sprostredkované CYP3A4.</p> <p>Účinok podávania viac ako jedného slabého inhibítora CYP3A4 nebol skúšaný, no očakáva sa, že účinok na expozíciu lomitapidu bude väčší, ako pri súbežnom podávaní jednotlivých inhibítorov s lomitapidom.</p> <p>Pri podávaní viac ako jedného slabého inhibítora CYP3A4 s Lojuxtou sa vyžaduje zvýšená obozretnosť.</p>
Induktory enzýmu CYP3A4	Očakáva sa, že lieky, ktoré indukujú CYP3A4, zvýšia mieru a rozsah metabolizmu lomitapidu. Následne by to viedlo k zníženiu účinku lomitapidu. Je pravdepodobné, že vplyv na účinnosť bude kolísavý.	Pri súbežnom podávaní induktorov CYP3A4 (t. j. aminoglutetimid, nafcilín, inhibítory nukleozidovej reverznej transkriptázy, fenobarbital, rifampicín, karbamazepín, pioglitazón, ľubovník bodkovaný, glukokortikoidy, modafinil a fenytoín) s Lojuxtou je potrebné zvážiť možnú interakciu medzi liekmi, ktorá by ovplyvnila účinnosť. Počas súbežného užívania týchto prípravkov sa odporúča zvýšiť frekvenciu hodnotenia LDL-C a zvážiť zvýšenie dávky Lojuxty na zaistenie udržania želanej úrovne účinnosti, ak je induktor CYP3A4 určený na dlhodobé používanie.
Sekvestranty žlčových kyselín	Lomitapid sa neskúšal na interakciu so sekvestrantmi žlčových kyselín (živice, ako napríklad kolesevelam a cholestyramín).	Keďže sekvestranty žlčových kyselín môžu ovplyvniť absorpciu perorálnych liekov, mali by sa užívať minimálne 4 hodiny pred alebo minimálne 4 hodiny po užití Lojuxty.

Účinky lomitapidu na iné lieky

Inhibitory HMG CoA-reduktázy („statíny“): Lomitapid zvyšuje plazmatickú koncentráciu statínov. Pri podávaní lomitapidu 60 mg do dosiahnutia rovnovážneho stavu pred podávaním simvastatínu 40 mg sa zvýšila hodnota AUC kyseliny simvastatínovej o 68 % a hodnota C_{max} o 57%. Pri podávaní lomitapidu 60 mg do dosiahnutia rovnovážneho stavu pred podávaním atorvastatínu 20 mg sa zvýšila hodnota AUC kyseliny atorvastatínovej o 52% a hodnota C_{max} o 63%. Pri podávaní lomitapidu 60 mg do dosiahnutia rovnovážneho stavu pred podávaním rosuvastatínu 20 mg sa čas T_{max} rosuvastatínu predĺžil z 1 na 4 hodiny, hodnota AUC sa zvýšila o 32 % a jeho hodnota C_{max} sa nezmenila. Riziko myopatie pri simvastatíne závisí od dávky. Užívanie Lojupty je kontraindikované u pacientov liečených vysokými dávkami simvastatínu (> 40 mg) (pozri časti 4.3 a 4.4).

Kumarínové antikoagulanciá: Pri podávaní lomitapidu 60 mg do dosiahnutia rovnovážneho stavu a 6 dní po warfaríne 10 mg sa zvýšila hodnota INR 1,26-násobne. Hodnota AUC pre R(+)-warfarín sa zvýšila o 25 % a pre S(-)-warfarín o 30 %. Hodnota C_{max} pre R(+)-warfarín sa zvýšila o 14% a pre S(-)-warfarín o 15%. U pacientov užívajúcich kumaríny (ako napríklad warfarín) s Lojuptou sa má hodnota INR stanoviť pred začatím užívania Lojupty a pravidelne monitorovať pri úpravách dávky kumarínov podľa klinických indikácií (pozri časť 4.4).

Fenofibrát, niacín a ezetimib: Pri podávaní lomitapidu do dosiahnutia rovnovážneho stavu pred mikronizovaným fenofibrátom 145 mg, niacínom 1 000 mg s predĺženým uvoľňovaním alebo ezetimibom 10 mg sa nepozorovali žiadne klinicky významné účinky na expozíciu ktoréhokoľvek z týchto liekov. Pri súbežnom podávaní s Lojuptou sa nevyžadujú žiadne úpravy dávky.

Perorálne kontraceptíva: Pri podávaní lomitapidu 50 mg na dosiahnutie rovnovážneho stavu spolu s perorálnymi kontraceptívami na báze estrogénu sa nepozoroval žiaden klinicky významný alebo štatisticky významný vplyv na farmakokinetické vlastnosti zložiek perorálnej antikoncepcie (etinyloestradiol a 17-deacetylnorgestimát, metabolit norgestimátu). Nepredpokladá sa priamy vplyv lomitapidu na účinnosť perorálnych kontraceptív na báze estrogénu, no hnačka a/alebo vracanie môžu ovplyvniť absorpciu hormónov. V prípadoch dlhodobej alebo závažnej hnačky a/alebo vracania, ktoré trvajú dlhšie ako 2 dni, je potrebné používať ďalšie antikoncepčné prostriedky 7 dní po ústupe príznakov.

Substráty P-gp: Lomitapid inhibuje P-gp *in vitro* a môže zvýšiť absorpciu substrátov P-gp. Súbežné podávanie Lojupty so substrátmi P-gp (ako napríklad aliskirénom, ambrisentánom, kolchicínom, dabigatránetexilátom, digoxínom, everolimom, fexofenadínom, imatinibom, lapatinibom, maravirokom, nilotinibom, posakonazolom, ranolazínom, saxagliptínom, sirolimom, sitagliptínom, talinololom, tolvaptánom, topotekánom) môže zvýšiť absorpciu substrátov P-gp. Pri súbežnom podávaní s Lojuptou je potrebné zvážiť dávku substrátu P-gp.

Hodnotenie liekových interakcií in vitro: Lomitapid inhibuje CYP3A4. Lomitapid neindukuje CYP 1A2, 3A4 ani 2B6 a neinhibuje CYP 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ani 2E1. Lomitapid nie je substrátom P-gp, ale inhibuje P-gp. Lomitapid neinhibuje proteín rezistencie rakoviny prsníka (BCRP).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Použitie u žien vo fertilnom veku

Pred začatím liečby u žien vo fertilnom veku je potrebné overiť, či žena nie je tehotná, poskytnúť rady o účinných metódach antikoncepcie a začať používať účinnú antikoncepciu. Pacientky užívajúce perorálne kontraceptíva na báze estrogénu je potrebné poučiť o možnej strate účinnosti z dôvodu hnačky a/alebo vracania. Kým príznaky neustúpia, je potrebné používať ďalšie antikoncepčné prostriedky (pozri časť 4.5).

Gravidita

Lojuxta je kontraindikovaná počas tehotenstva. Nie sú k dispozícii žiadne spoľahlivé údaje o jeho použití u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali vývinovú toxicitu (teratogenitu, embryotoxicitu, pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Dojčenie

Nie je známe, či sa lomitapid vylučuje do ľudského mlieka. Z dôvodu možných nežiaducich účinkov založených na zisteniach v rámci štúdií na zvieratách s lomitapidom (pozri časť 5.3) je potrebné sa po zohľadnení významu pre matku rozhodnúť, či sa má prerušiť dojčenie alebo vysadiť liek.

Fertilita

U samcov a samíc potkanov, ktorým bol podávaný lomitapid pri systémovej expozícii (AUC) odhadovanej na 4- až 5-násobok v porovnaní s ľuďmi pri maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí, neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lojuxta má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Prehľad bezpečnostného profilu

Najzávažnejšie nežiaduce reakcie počas liečby boli pečenevé aminotransferázy mimo normy (pozri časť 4.4).

Najčastejšie nežiaduce reakcie boli účinky na gastrointestinálny trakt. V klinickej štúdii fázy 3 hlásili nežiaduce reakcie na gastrointestinálny trakt 27 (93 %) pacienti z 29. Hnačka sa vyskytla u 79 % pacientov, nevoľnosť u 65 %, dyspepsia u 38 % a vracanie u 34 %. Medzi ďalšie reakcie, ktoré hlásilo minimálne 20 % pacientov, patrila bolesť brucha, nepríjemný pocit v bruchu, brušná distenzia, zápcha a plynatosť. Nežiaduce reakcie ovplyvňujúce gastrointestinálny trakt sa vyskytovali častejšie počas fázy zvyšovania dávky v rámci štúdie a ustúpili, keď pacienti užívali maximálnu tolerovanú dávku lomitapidu.

V klinickej štúdii fázy 3 hlásilo závažné nežiaduce reakcie ovplyvňujúce gastrointestinálny trakt 6 (21 %) pacientov z 29, pričom najčastejšie sa vyskytovala hnačka (4 pacienti, 14 %), vracanie (3 pacienti, 10 %) a bolesť brucha, distenzia a/alebo nepríjemný pocit (2 pacienti, 7 %). Gastrointestinálne reakcie prispeli k dôvodom predčasného vyradenia 4 (14 %) pacientov zo štúdie.

Najčastejšie hlásené závažné nežiaduce reakcie boli hnačka (4 pacienti, 14 %), vracanie (3 pacienti, 10 %) a brušná distenzia a zvýšená hodnota ALT (pri oboch vždy 2 pacienti, 7 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencia nežiaducich reakcií je definovaná ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (nie je možné stanoviť z dostupných údajov).

Tabuľke 3 uvádza všetky nežiaduce reakcie hlásené medzi 35 pacientmi liečenými v štúdii UP1001 fázy 2 a štúdii UP1002/AEGR-733-005 fázy 3 alebo jej rozšírenej štúdii AEGR-733-012.

Tabuľka 3: Frekvencia nežiaducich reakcií u pacientov s HoFH

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Časté	Gastroenteritída
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla
	Neznáme	Dehydratácia
Poruchy nervového systému	Časté	Závrat Bolesť hlavy Migréna
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka Nauzea Vracanie Neprijemný pocit v bruchu Dyspepsia Bolesť brucha Bolesť v hornej časti brucha Plynatosť Brušná distenzia Zápcha
	Časté	Gastritída Rektálny tenezmus Aerofágia Nutkanie na defekáciu Eruktácia Časté vyprázdňovanie stolice Dilatácia žalúdka Žalúdočné poruchy Gastroezofágová refluxová choroba Krvácanie z hemoroidov Regurgitácia
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Steatóza pečene Hepatotoxicita Hepatomegália
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Ekchymóza Papula Erytematózna vyrážka Xantóm
	Neznáme	Alopécia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Neznáme	Myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy Znížená telesná hmotnosť

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
	Časté	Zvýšený medzinárodný normalizovaný pomer Zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi Znížená hladina draslíka v krvi Znížená hladina karoténu Odchýlky v medzinárodnom normalizovanom pomere Výsledky vyšetrenia funkcie pečene mimo normy Predĺžený protrombínový čas Zvýšená hladina transamináz Znížená hladina vitamínu E Znížená hladina vitamínu K

Tabuľke 4 uvádza všetky nežiaduce reakcie v prípade pacientov, ktorí boli liečení monoterapiou lomitapidom (N = 291) v štúdiách fázy 2 s pacientmi so zvýšenou hladinou LDL-C (N = 462).

Tabuľka 4: Frekvencia nežiaducich reakcií u pacientov so zvýšenou hladinou LDL-C

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Menej časté	Gastroenteritída Gastrointestinálna infekcia Chrípka Nazofaryngitída Sinusitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté	Anémia
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Znížená chuť do jedla
	Menej časté	Dehydratácia Zvýšená chuť do jedla
Poruchy nervového systému	Menej časté	Parestézia Somnolencia
Poruchy oka	Menej časté	Opuch oka
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Vertigo
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	Lézia hltanu Syndróm kašľa horných dýchacích ciest
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka Nauzea Plynatosť
	Časté	Bolesť v hornej časti brucha Brušná distenzia Bolesť brucha Vracanie Neprijemný pocit v bruchu Dyspepsia Eruktácia Bolesť v spodnej časti brucha Časté vyprázdňovanie stolice
	Menej časté	Sucho v ústach Tvrdá stolica Gastroezofágová refluxová choroba Citlivosť brucha Neprijemný pocit v epigastriu Dilatácia žalúdka

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
		Hemateméza Krvácanie z dolnej časti gastrointestinálneho traktu Refluxná ezofagitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Hepatomegália
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Pľuzgier Suchá pokožka Hyperhidróza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Svalové kŕče
	Menej časté	Artralgia Myalgia Bolesť v končatine Opuch kĺbov Svalové záškľby
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Hematúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava Asténia
	Menej časté	Bolesť hrudníka Triaška Pocit rýchleho nasýtenia Poruchy chôdze Celkový pocit choroby Pyrexia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy Zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov Výsledky vyšetrenia funkcie pečene mimo normy Znížený počet neutrofilov Znížený počet bielych krviniek
	Menej časté	Znížená telesná hmotnosť Zvýšená hladina bilirubínu v krvi Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy Zvýšený podiel neutrofilov Prítomnosť bielkovín v moči Predĺžený protrombínový čas Výsledky vyšetrenia funkcie pľúc mimo normy Zvýšený počet bielych krviniek

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania nie je k dispozícii žiadna špecifická liečba. V prípade predávkovania sa má pacient liečiť symptomaticky a podľa potreby sa majú vykonať podporné opatrenia. Majú sa sledovať

výsledky pečeňových testov. Nepredpokladá sa prospešnosť hemodialýzy, keďže lomitapid sa vo veľkej miere viaže na proteíny.

U potkanov boli jednorazové perorálne dávky lomitapidu ≥ 600 -násobne vyššie ako maximálna odporúčaná dávka u ľudí (1 mg/kg) dobre znášané. Maximálna dávka podávaná účastníkom v klinických štúdiách bola 200 mg vo forme jednorazovej dávky, pričom sa neobjavili žiadne nežiaduce reakcie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné Látky upravujúce lipidy, iné látky upravujúce lipidy. ATC kód: C10AX12

Mechanizmus účinku

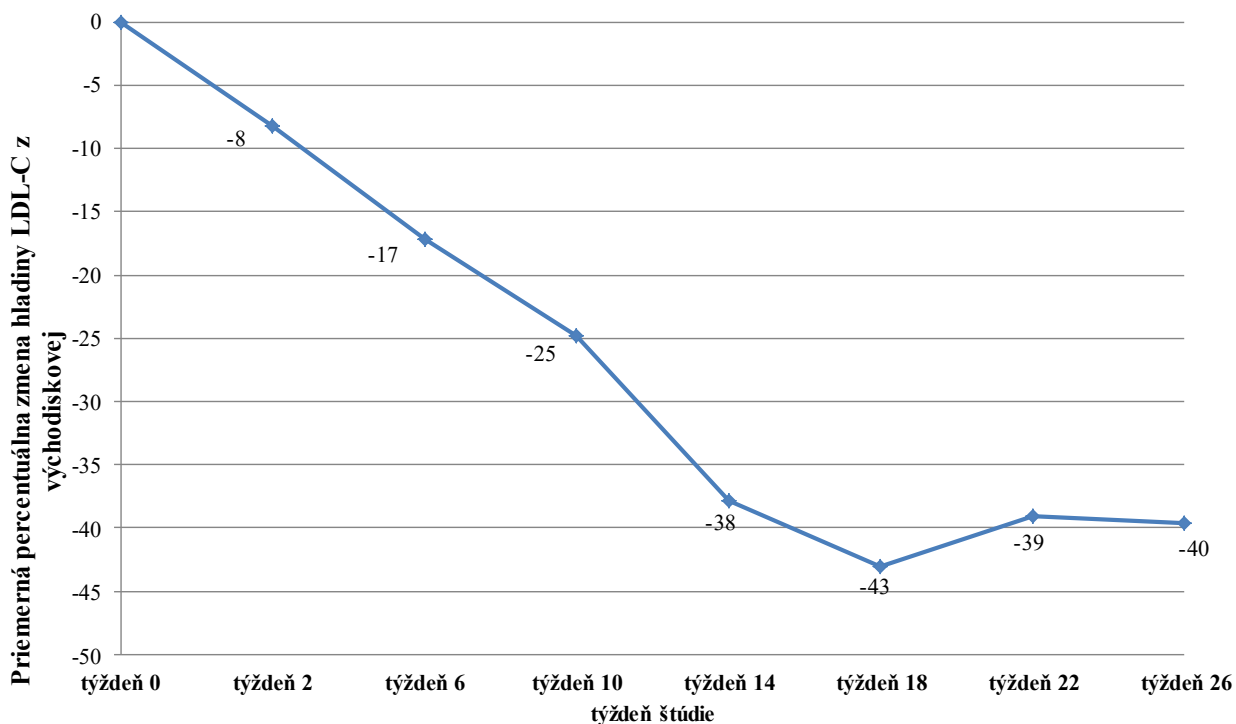
Lomitapid je selektívny inhibítor mikrozomálneho transportného proteínu (MTP), intracelulárneho lipidového transportného proteínu, ktorý sa nachádza v lúmene endoplazmatického retikula a je zodpovedný za väzbu a prenos jednotlivých molekúl lipidov medzi membránami. MTP hrá kľúčovú úlohu v tvorbe lipoproteínov obsahujúcich apo B v pečeni a črevách. Inhibícia MTP znižuje vylučovanie lipoproteínov a koncentrácie lipidov prenášaných lipoproteínmi v obehu vrátane cholesterolu a triglyceridov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Otvorená štúdia s jednou skupinou (UP1002/AEGR-733-005) vyhodnocovala účinnosť a bezpečnosť lomitapidu pri súbežnom podávaní diéty s nízkym obsahom tukov a inými liečbami na zníženie hladiny lipidov u dospelých pacientov s HoFH. Pacienti dostali pokyn, aby pri zaradení do štúdie dodržiavali diétu s nízkym obsahom tukov (< 20 % kalórií z tuku) a liečby na zníženie hladiny lipidov, v prípade potreby aj vrátane aferézy, od 6. týždňa pred začatím až minimálne do 26. týždňa. Dávka lomitapidu sa zvyšovala z 5 mg až na individuálne stanovenú tolerovanú dávku (maximálne však do 60 mg). Po 26. týždni pacienti pokračovali v užívaní lomitapidu na účely stanovenia účinkov dlhodobej liečby a mohli zmeniť základnú liečbu na zníženie lipidov. Štúdia zahŕňala spolu 78 týždňov liečby.

Do štúdie bolo zaradených 29 pacientov, z ktorých 23 ju dokončilo až do 78. týždňa. Do štúdie bolo zaradených 16 mužov (55 %) a 13 žien (45 %) s priemerným vekom 30,7 rokov v rozmedzí od 18 do 55 rokov. Priemerná dávka lomitapidu bola 45 mg v 26. týždni a 40 mg v 78. týždni. V 26. týždni bola priemerná percentuálna zmena hladiny LDL-C oproti východiskovej hodnote hladiny LDL-C bola – 40 % ($p < 0,001$) v populácii všetkých randomizovaných (intent-to-treat) pacientov. Priemerná percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote do 26. týždňa pomocou LOCF („*Last Observation Carried Forward*“, t. j. analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdiu bez ohľadu na to, kedy bolo vykonané) pre každé hodnotenie je zobrazené na obrázku 1.

Obrázok 1: Priemerné percentuálne zmeny LDL-C oproti začiatočnej hodnote do 26. týždňa (primárny cieľový ukazovateľ) v hlavnej štúdii účinnosti UP1002/AEGR-733-005 pomocou LOCF („Last Observation Carried Forward“, t. j. analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdii bez ohľadu na to, kedy bolo vykonané) pre každé hodnotenie (N = 29)



Zmeny hladiny lipidov a lipoproteínov do 26. a 78. týždňa liečby lomitapidom: Tabuľka 5.

Tabuľka 5: Absolútne hodnoty a percentuálne zmeny hladiny lipidov do 26. a 78. týždňa v porovnaní so začiatočnými hodnotami (hlavná štúdia účinnosti UP1002/AEGR-733-005)

Parameter (jednotky)	Začiatok	26. týždeň/LOCF (N = 29)			78. týždeň (N = 23)		
	Priemer (SD)	Priemer (SD)	% zmena	p-hodnota ^b	Priemer (SD)	% zmena	p-hodnota ^b
LDL-C, priamy (mg/dl)	336 (114)	190 (104)	-40	< 0,001	210 (132)	-38	< 0,001
Celkový cholesterol (TC) (mg/dl)	430 (135)	258 (118)	-36	<0,001	281 (149)	-35	<0,001
Apolipoproteín B (apo B) (mg/dl)	259 (80)	148 (74)	-39	< 0,001	151 (89)	-43	< 0,001
Triacylglyceroly (TG) (mg/dl) ^a	92	57	-45	0,009	59	-42	0,012
Cholesterol lipoproteínov s inou ako vysokou hustotou (non-HDL-C) (mg/dl)	386 (132)	217 (113)	-40	< 0,001	239 (146)	-39	< 0,001
Cholesterol lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (VLDL-C) (mg/dl)	21 (10)	13 (9)	-29	0,012	16 (15)	-31	0,013
Lipoproteín (a) (Lp(a)) (nmol/l) ^a	66	61	-13	0,094	72	-4	< 0,842
Cholesterol lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL-C) (mg/dl)	44 (11)	41 (13)	-7	0,072	43 (12)	-4,6	0,246

^a Medián (priemerná hodnota) uvádzaný pre TG a Lp(a). p-hodnota vychádza z priemernej percentuálnej zmeny

^b p-hodnota priemernej percentuálnej zmeny oproti začiatočnému stavu založená na párovom t-teste

V 26. aj 78. týždni došlo k výraznému zníženiu hodnôt LDL-C, TC, apo B, TG, non-HDL-C, VLDL-C a zmenám v HDL-C, ktoré sa vyvíjali smerom nadol v 26. týždni a vrátili sa na začiatočné hodnoty v 78. týždni.

Účinok Lojuxty na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu nebol stanovený.

Na začiatku štúdie 93 % pacientov užívalo statín, 76 % ezetimib, 10 % niacín, 3 % sekvestrant žľčových kyselín a 62 % pacientov dostávalo aferézu. U 15 pacientov z 23 (65 %) bola do 78. týždňa liečba na zníženie lipidov znížená vrátane plánovaných a neplánovaných znížení/prerušení. Aferéza bola prerušená u 3 z 13 pacientov, ktorí ju dostávali v 26. týždni a frekvencia sa znížila u 3 pacientov, pričom sa zachovali nízke hladiny LDL-C do 78. týždňa. Klinický prínos obmedzenia základnej liečby znižujúcej lipidy vrátane aferézy nie je istý.

Z celkového počtu 23 pacientov, ktorí sa zúčastnili štúdie do 26. týždňa, došlo u 19 (83 %) k zníženiu LDL-C ≥ 25 %, u 8 (35 %) bola v tomto časovom okamihu hladina LDL-C <100 mg/dl a 1 pacient mal hladinu LDL-C <70 mg/dl.

U 10 pacientov v tejto štúdii došlo k zvýšeniu AST a/alebo ALT >3 x HHN (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6: Najvyššie výsledky vyšetrenia pečene po prvej dávke (hlavná štúdia účinnosti UP1002/AEGR-733-005)

Parameter/odchýlka	N (%)
ALT	
Počet hodnotených pacientov	29
> 3- až ≤ 5-násobok HHN	6 (20,7)
> 5- až ≤ 10-násobok HHN	3 (10,3)
> 10- až ≤ 20-násobok HHN	1 (3,4)
> 20-násobok HHN	0
AST	
Počet hodnotených pacientov	29
> 3- až ≤ 5-násobok HHN	5 (17,2)
> 5- až ≤ 10-násobok HHN	1 (3,4)
> 10- až ≤ 20-násobok HHN	0
> 20-násobok HHN	0

Zvýšené hladiny ALT a/alebo AST > 5-násobok HHN boli kontrolované znížením dávky alebo dočasným pozastavením dávkovania lomitapidu a všetci pacienti mohli pokračovať v liečbe skúšaným liekom. Neboli pozorované žiadne významné zvýšenia hladiny celkového bilirubínu alebo alkalickéj fosfatázy. Tuk v pečeni bol počas klinickej štúdie prospektívne meraný pomocou MRS u všetkých vyhovujúcich pacientov (tabuľka 7). Údaje o jednotlivcoch, u ktorých sa merania zopakovali po prerušení liečby lomitapidom, preukázali, že akumulácia tuku v pečeni je reverzibilná, ale nie je známe, či histologické následky pretrvávajú.

Tabuľka 7: Maximálne kategorické zmeny v % tuku v pečeni (hlavná štúdia účinnosti UP1002/AEGR-733-005)

Maximálny absolútny nárast % tuku v pečeni	Fáza stanovenia účinnosti 0. – 26. týždeň N (%)	Fáza stanovenia bezpečnosti 26. – 78. týždeň N (%)	Celá štúdia 0. – 78. týždeň N (%)
Počet hodnotiteľných pacientov	22	22	23
≤5%	9 (41)	6 (27)	5 (22)
> 5 % až ≤ 10 %	6 (27)	8 (36)	8 (35)
> 10 % až ≤ 15 %	4 (18)	3 (14)	4 (17)
> 15 % až ≤ 20 %	1 (5)	4 (18)	3 (13)
> 20 % až ≤ 25 %	1 (5)	0	1 (4)
> 25 %	1 (5)	1 (5)	2 (9)

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Lojuxtou v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s HoFH (informácie o použití u detí a dospievajúcich, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť lomitapidu je 7 %. Absorpcia nie je obmedzená prestupom liečiva cez stenu čriev, ale ovplyvňuje ju hlavne výrazný účinok pri prvom prechode pečeňou. Maximálne plazmatické koncentrácie lomitapidu boli dosiahnuté 4 – 8 hodín po perorálnom dávkovaní. Farmakokinetické vlastnosti lomitapidu sú približne úmerné dávke pri jednorazových perorálnych dávkach v terapeutickom rozmedzí. Pre dávky vyššie ako 60 mg je naznačená tendencia k nelineárnej závislosti a neodporúčajú sa.

Po podaní viacnásobných dávok sa hodnoty C_{max} a AUC zvyšovali približne úmerne dávke lomitapidu. Hodnoty C_{max} a AUC sa zvýšili buď po jedle s vysokým obsahom tuku (77 % a 58 %) alebo po jedle s nízkym obsahom tuku (70 % a 28 %). Akumulácia lomitapidu v plazme bola po jednej perorálnej dávke 25 mg podávanej raz denne počas 4 týždňov v súlade s predpokladanou akumuláciou. Interindividuálna variabilita hodnoty AUC lomitapidu bola približne 50 %.

V rovnovážnom stave bola akumulácia lomitapidu 2,7 pri 25 mg a 3,9 pri 50 mg.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní bol distribučný objem lomitapidu vysoký (priemerná hodnota = 1 200 litrov) napriek vysokému stupňu väzby (> 99,8 %) na plazmatické bielkoviny. V štúdiách na zvieratách sa lomitapid výrazne (200-násobne) koncentroval v pečeni.

Biotransformácia

Lomitapid sa výrazne metabolizuje, najmä prostredníctvom CYP3A4. Izoformy CYP 2E1, 1A2, 2B6, 2C8, a 2C19 sa zúčastňujú v menšom rozsahu a izoformy 2D6 a 2C9 sa nezúčastňujú na metabolizme lomitapidu.

Eliminácia

Po podaní dávky rádioaktívne značeného perorálneho roztoku zdravým osobám sa 93 % vylúčilo v moči a stolici. Približne 33 % rádioaktívne značeného liečiva sa vylúčilo v moči vo forme metabolitov. Zvyšok sa vylúčil v stolici, najmä vo forme oxidovaných metabolitov. Eliminačný polčas lomitapidu bol približne 29 hodín.

Osobitné skupiny pacientov

Údaje z pivotalnej klinickej štúdie sa analyzovali s ohľadom na vplyv možných súvisiacich premenných na expozíciu lomitapidu. Z hodnotených parametrov (rasa, index telesnej hmotnosti (BMI), pohlavie, telesná hmotnosť, vek) sa len index BMI dal klasifikovať ako pravdepodobne súvisiaca premenná.

Vek a pohlavie

Vek (18 – 64 rokov) ani pohlavie nemali žiaden klinicky významný účinok na farmakokinetické vlastnosti lomitapidu.

Rasa

V prípade pacientov kaukazského alebo latinsko-amerického pôvodu nie je potrebné upraviť dávku. Nie je k dispozícii dostatočné množstvo informácií na stanovenie toho, či je potrebné upraviť dávku Lojuxty u ostatných rás. Keďže sa však dávka lieku postupne zvyšuje podľa individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti pacientom, neodporúča sa úprava režimu dávkovania v závislosti od rasy.

Insuficiencia obličiek

V populácii s poruchou funkcie obličiek sa lomitapid hodnotil len u pacientov s poškodením obličiek v terminálnom štádiu (ESRD). Farmakokinetická štúdia u pacientov s ESRD na hemodialýze preukázala 36 % zvýšenie priemernej plazmatickej koncentrácie lomitapidu v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých osôb. Terminálny eliminačný polčas lomitapidu nebol ovplyvnený.

Insuficiencia pečene

Vykonal sa otvorená štúdia s jednorazovou dávkou na vyhodnotenie farmakokinetiky 60 mg lomitapidu u zdravých dobrovoľníkov s normálnou funkciou pečene v porovnaní s pacientmi s miernou (trieda podľa Childa-Pugha A) až stredne závažnou (trieda podľa Childa-Pugha B) poruchou funkcie pečene. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene bola hodnota AUC o 164 % vyššia a hodnota C_{max} o 361 % vyššia v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. U pacientov s miernou poruchou pečene bola hodnota AUC o 47 % vyššia a hodnota C_{max} o 4 % vyššia v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Lojuxta sa neskúšala u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene alebo obličiek (Childovo-Pughovo skóre 10 – 15).

Pediatrická populácia

Lojuxta sa u detí mladších ako 18 rokov neskúmala.

Starší pacienti

Lojuxta sa u pacientov vo veku 65 rokov alebo starších neskúmala.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiách s opakovaným podávaním dávky na potkanoch a psoch boli hlavné zistenia týkajúce sa lieku hromadenie lipidov v tenkom čreve a/alebo pečeni v súvislosti so znížením sérových hladín cholesterolu a/alebo triacylglycerolov. Tieto zmeny boli sekundárne spôsobené mechanizmom účinku lomitapidu. Medzi ďalšie zmeny týkajúce sa pečene v toxikologických štúdiách s opakovaným podávaním dávky na potkanoch a psoch patrili zvýšené hladiny aminotransferáz v pečeni, subakútny zápal (len u potkanov) a nekróza jednotlivých buniek. V 1-ročnej štúdii s opakovaným podávaním dávky na psoch nedošlo k žiadnym mikroskopickým zmenám na pečeni, hoci u samíc bola minimálne zvýšená hladina AST v sére.

U potkanov bola pozorovaná pľúcna histiocytóza. U psov boli pozorované znížené parametre červených krviniek, ako aj poikilocytóza a/alebo anizocytóza. U psov bola v 6-mesačnej štúdii so 60 mg dávkou pozorovaná testikulárna toxicita pri expozícii 205-krát vyššej ako u ľudí (AUC). V ročnej štúdii u psov so 64-násobne vyššou expozíciou ako u ľudí s dávkou 60 mg neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky na semenníky.

V štúdii potravinovej karcinogenity u myší sa lomitapid podával až 104 týždňov v dávkach od 0,3 do 45 mg/kg/denne. Došlo k štatisticky významnému zvýšeniu výskytu prípadov adenómu pečene a karcinómu pri dávkach $\geq 1,5$ mg/kg/deň u samcov (≥ 2 -násobok expozície u ľudí pri 60 mg denne na základe AUC) a $\geq 7,5$ mg/kg/deň u samíc (≥ 9 -násobok expozície u ľudí pri 60 mg denne na základe AUC). Významne sa zvýšil výskyt prípadov karcinómu tenkého čreva a/alebo kombinovaného adenómu a karcinómu (zriedkavé tumory u myší) pri dávkach ≥ 15 mg/kg/deň u samcov (≥ 26 -

násobok expozície u ľudí pri 60 mg denne na základe AUC) a ≥ 15 mg/kg/deň u samíc (≥ 22 -násobok expozície u ľudí pri 60 mg denne na základe AUC).

V štúdiu karcinogenity po perorálnom podaní u potkanov sa lomitapid podával až 99 týždňov v dávkach od 7,5 mg/kg/deň u samcov a 2,0 mg/kg/deň u samíc. U samcov aj samíc bola pozorovaná fokálna fibróza pečene a len u samcov bola pozorovaná cystická degenerácia pečene. U samcov, ktorým boli podávané vysoké dávky pri expozícii 6-krát vyššej ako u ľudí pri dávke 60 mg na základe AUC, bol pozorovaný zvýšený výskyt adenómu acinárných buniek pankreasu.

Lomitapid nebol v skupine štúdiu *in vitro* a *in vivo* mutagénny ani genotoxický.

Lomitapid nemal žiaden účinok na reprodukčnú funkciu u samíc potkanov pri dávkach do 1 mg/kg ani u samcov potkanov pri dávkach do 5 mg/kg. Systémové expozície lomitapidu pri týchto dávkach sa odhadovali na 4-násobne (u samíc) a 5-násobne (u samcov) vyššie ako expozície u ľudí pri 60 mg na základe AUC.

Lomitapid bol teratogénny u potkanov bez prítomnosti toxicity u matky pri expozícii (AUC) odhadovanej na dvojnásobok expozície u ľudí pri 60 mg. Neexistuje dôkaz o embryofetálnej toxicite u králikov pri 3-násobku maximálnej odporúčanej dávky u ľudí (MRHD) 60 mg na základe plochy povrchu tela. U králikov bola pri $\geq 6,5$ -násobku MRHD pozorovaná embryofetálna toxicita bez prítomnosti toxicity u matky. U fretiek bol lomitapid pri < 1 -násobku MRHD toxický pre matku aj teratogénny.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

Predželatinovaný škrob (kukuričný)
Sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)
Mikrokryštalická celulóza
Monohydrát laktózy
Koloidný bezvodný oxid kremičitý
Stearan horečnatý

Obal kapsuly:

Lojuxta 5 mg, 10 mg tvrdé kapsuly

Želatína
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)

Lojuxta 20 mg tvrdé kapsuly

Želatína
Oxid titaničitý (E171)

Lojuxta 30 mg tvrdé kapsuly

Želatína
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)
Žltý oxid železitý (E172)

Lojuxta 40 mg, 60 mg tvrdé kapsuly

Želatína

Oxid titaničitý (E171)

Žltý oxid železitý (E172)

Tlačiarenská farba:

Šelak

Čierny oxid železitý (E172)

Propylénglykol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polyesterovou/hliníkovou fóliou/kartónovým uzáverom s vysušovadlom a závitovým uzáverom z polypropylénu.

Veľkosti balenia:

28 kapsúl

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Amryt Pharmaceuticals DAC

45 Mespil Road

Dublin 4

Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/851/001 – Lojuxta 5 mg tvrdé kapsuly

EU/1/13/851/002 – Lojuxta 10 mg tvrdé kapsuly

EU/1/13/851/003 – Lojuxta 20 mg tvrdé kapsuly

EU/1/13/851/004 – Lojuxta 30 mg tvrdé kapsuly

EU/1/13/851/005 – Lojuxta 40 mg tvrdé kapsuly

EU/1/13/851/006 – Lojuxta 60 mg tvrdé kapsuly

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. júl 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. apríl 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA VÝNIMOČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

HÄLSA Pharma GmbH
Hafenweg 18-20
48155 Münster
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením na trh držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne vzdelávací balíček určený všetkým lekárom, o ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať/používať lomitapid.

Vzdelávací balíček pre lekárov má obsahovať:

- súhrn charakteristických vlastností lieku,
- príručku pre predpisujúcich lekárov,
- brožúry pre pacienta,
- pohotovostné karty pacienta.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa o obsahu a formáte vzdelávacích materiálov a komunikačnom pláne dohodne pred distribúciou na príslušnom území s príslušným národným orgánom v každom členskom štáte.

Návod pre lekárov bude zahŕňať tieto kľúčové informácie:

Výber vhodných pacientov

- Lojuxta je indikovaná na použitie len u dospelých pacientov s HoFH.
- Bezpečnosť a účinnosť Lojuxty u detí mladších ako 18 rokov nebola stanovená.
- Liečbu Lojuxtou má začať a sledovať lekár so skúsenosťami v liečbe porúch metabolizmu lipidov.
- Informácia o tom, že Lojuxta bola teratogénna v predklinických štúdiách a že ženy vo fertílno m veku nesmú byť pred začatím liečby tehotné a majú používať účinnú antikoncepciu.

Gastrointestinálne účinky

- Informácie o nežiaducich účinkoch vrátane hnačky, nevoľnosti, plynatosti, bolesti brucha alebo abdominálnom diskomforte, brušnej distenzii, vracaní, dyspepsii, eruktácii a zníženej chuti do jedla.
- Kontraindikácie použitia u pacientov so známym závažným alebo chronickým ochorením čriev, ako je zápalové ochorenie čriev alebo malabsorpcia.
- Pokyn o postupnom zvyšovaní dávky Lojuxty na zlepšenie znášanlivosti lieku.
- Rady pre pacientov týkajúce sa:
 - potreby dodržiavať diétu s nízkym obsahom tukov (t. j. pacienti majú dodržiavať diétu, ktorá poskytuje menej ako 20 % energie z tuku);
 - času užívania lieku (Lojuxta sa má užívať na prázdny žalúdok minimálne 2 hodiny po večernom jedle);
 - potreby užívať denne potravinové doplnky (t. j. 400 IU vitamínu E, približne 200 mg kyseliny linolovej, 110 mg kyseliny eikozapentaénovej (EPA), 210 mg kyseliny alfa-linolénovej (ALA) a 80 mg kyseliny dokozahexaénovej (DHA) denne)

Hepatálne udalosti súvisiace so zvýšenými hladinami aminotransferáz a progresívnym ochorením pečene

- Informácie o kontraindikácii u pacientov so stredne závažným alebo závažným už existujúcim poškodením/ochorením pečene vrátane pacientov s nevysvetlenými pretrvávajúcimi výsledkami vyšetrení funkcie pečene mimo normy.
- Informácie o klinických zisteniach (t. j. zvýšenie hladiny pečeneých enzýmov a steatóza) u pacientov liečených Lojuxtou počas vývojovej fázy.
- Odporúčanie zvýšiť obozretnosť, ak sa Lojuxta používa s inými hepatotoxickými liekmi a zväziť častejšie sledovanie vyšetrení pečene.
- Poučenie pacientov o riziku súbežnej konzumácie alkoholu.
- Rada o sledovaní funkcie pečene (meranie pečeneých enzýmov a celkového bilirubínu) pred a počas liečby Lojuxtou a rutinnom skríningu na zistenie výskytu steatohepatitídy a fibrózy pečene vrátane týchto špecifických podrobností o skríningových testoch na začiatku a ročne:
 - zobrazovanie na účely stanovenia elastickej tkaniva, napr. Fibroscan, zobrazovanie pomocou akustického impulzu ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse*) alebo elastografia pomocou magnetickej rezonancie (MR);
 - meranie biologických markerov a/alebo metódy stanovenia skóre. Toto vyhodnotenie má zahŕňať minimálne jeden marker z každej z nasledujúcich kategórií:
 - gama-GT, albumínu v sére (poškodenia pečene); vysoko citlivý C-reaktívny proteín (hs-CRP), rýchlosť sedimentácie erytrocytov (ESR), fragment CK-18, NashTest (zápal pečene); panel markerov pokročilej fibrózy pečene (ELF), Fibrometer, pomer AST/ALT, skóre Fib-4, Fibrotest (fibróza pečene).

Použitie u žien vo fertílno m veku

- Informácie o tom, že lomitapid bol teratogénny v predklinických štúdiách a je kontraindikovaný u žien, ktoré sú tehotné alebo môžu otehotnieť. Ženám, ktoré otehotnejú, je potrebné poskytnúť radu a poslať ich k odborníkovi na teratológiu;

- Pred začatím liečby u žien vo fertilnom veku:
 - je potrebné overiť, či žena nie je tehotná;
 - je potrebné poskytnúť rady o účinných metódach antikoncepcie a začať používať účinnú antikoncepciu.
- Varovanie o možnej strate účinnosti perorálnej antikoncepcie z dôvodu hnačky alebo vracania a upozornenie na potrebu používať ďalšiu antikoncepciu počas 7 dní po ustúpení symptómov;
- Ženy by mali okamžite informovať svojho lekára, ak si myslia, že by mohli byť tehotné.

Liekové interakcie

- Informácie o interakciách s inhibítormi a induktormi CYP3A4, kumarínovými antikoagulanciami, statínmi, substrátmi P-gp, perorálnymi kontraceptívami, sekvestrantmi žľových kyselín a grapefruitovou šťavou.
- Význam dopĺňania mastných kyselín a vitamínov rozpustných v tukoch.
- Na pravidelných naplánovaných návštevách je potrebné overiť dodržiavanie režimu doplnkov a zdôrazniť ich dôležitosť.

Vzdelávacie materiály pre pacientov

Informácie o tom, že vzdelávacie materiály pre pacientov, ktoré sú súčasťou balíčka pre predpisujúcich lekárov, možno použiť na poradenstvo pre pacienta.

Všetkým pacientom je potrebné v čase začatia liečby Lojuxtou poskytnúť exemplár brožúry pre pacienta a pohotovostnú kartu pacienta.

Pacienti majú byť informovaní o potrebe nosiť pohotovostnú kartu pacienta so sebou a ukázať ju všetkým ošetrovujúcim lekárom.

Register celosvetového pozorovacieho hodnotenia lomitapidu

Informácie o existencii a význame registra zameraného na systematický zber informácií o bezpečnosti a účinnosti od pacientov liečených lomitapidom.

Predpisujúcim lekárom sa odporúča zaradiť všetkých pacientov liečených Lojuxtou do celosvetového registra.

Brožúra pre pacientov

Brožúra pre pacientov bude zahŕňať tieto kľúčové informácie:

- odporúčanie neužívať Lojuxtu, ak má pacient problémy s pečeňou alebo nevysvetlené výsledky vyšetrení funkcie pečene mimo normy;
- informácie o tom, že Lojuxta môže spôsobiť problémy s pečeňou;
- potrebu informovať svojho lekára, ak mali pacienti problémy s pečeňou v minulosti;
- potrebu informovať svojho lekára o všetkých ďalších liekoch, ktoré pacienti užívajú, pretože je potrebné venovať osobitnú pozornosť iným liekom, ktoré môžu spôsobiť problémy s pečeňou pri súbežnom užívaní;
- príznaky ochorenia pečene, pre ktoré sa má pacient obrátiť na lekára;
- vysvetlenie vyšetrení (zobrazovanie a krvné vyšetrenia), ktoré je potrebné vykonať na kontrolu funkcie pečene, a význam ich pravidelného opakovania;
- informácie o tom, že Lojuxta bola teratogénna v predklinických štúdiách a nemala by sa užívať počas tehotenstva alebo pacientkami, ktoré sa snažia otehotniť;
- ženy vo fertilnom veku majú používať primeranú metódu na kontrolu počatia a majú informovať svojho lekára okamžite, ak si myslia, že by mohli byť tehotné;
- Lojuxta môže spôsobiť hnačku a vracanie a v tom prípade majú pacientky užívajúce perorálnu antikoncepciu používať ďalšiu antikoncepčnú metódu počas 7 dní po ustúpení symptómov;
- informácie o interakciách s inhibítormi a induktormi CYP3A4, kumarínovými antikoagulanciami, statínmi, substrátmi P-gp, perorálnymi kontraceptívami, sekvestrantmi žľových kyselín;
- informácie o potrebe vyhnúť sa konzumácii alkoholu;
- informácie o potrebe vyhnúť sa konzumácii grapefruitovej šťavy;

- informácie o význame dopĺňania mastných kyselín a vitamínov rozpustných v tukoch (vitamín E);
- informácie o potrebe dodržiavať diétu s nízkym obsahom tukov (diétu, ktorá poskytuje menej ako 20 % energie z tuku);
- informácie o užívaní Lojuxty pred spaním s vodou minimálne 2 hodiny po večernom jedle a bez jedla;
- informácie o existencii a význame registra celosvetového pozorovacieho hodnotenia lomitapidu zameraného na systematický zber informácií o bezpečnosti a účinnosti od pacientov liečených lomitapidom.

Pohotovostná karta pacienta

Účelom pohotovostnej karty pacienta je informovať zdravotníckych odborníkov o možných liekových interakciách pred predpísaním akéhokoľvek ďalšieho lieku. Pacienti dostanú pokyn, aby túto kartu nosili stále so sebou a ukázali ju všetkým lekárom, ktorí ich liečia.

Táto karta im poskytne informácie o interakciách s:

- inhibítormi CYP 3A4, induktormi CYP 3A4, kumarínovými antikoagulanciami, statínmi, substrátmi P-gp, perorálnymi kontraceptívami s obsahom estrogénu.
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Opis	Termín vykonania
Štúdia CAPTURE – účinky lomitapidu na aterosklerózu karotídy a aorty u pacientov liečených lomitapidom v bežnej starostlivosti. Žiadateľ vykoná klinickú štúdiu s primeranými náhradnými sledovanými ukazovateľmi o vplyvoch na cievy pomocou techník zobrazovania na monitorovanie funkcie ciev, stabilizácie a/alebo ústupu ochorenia.	Záverečná správa zo štúdie bude predložená 31 decembra 2021.

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia::

Opis	Termín vykonania
<p>Register LOWER – dlhodobá, prospektívna, pozorovacia štúdia na systematické zozbieranie informácií o bezpečnosti a výsledkov účinnosti u pacientov liečených lomitapidom.</p> <p>PER – register exponovaných gravidít – na vyhodnotenie výskytu a výsledkov gravidít u žien vo fertilnom veku liečených lomitapidom, ktoré sa po porade s teratológom rozhodli pokračovať v gravidite.</p> <p>Žiadateľ pripraví dlhodobú prospektívnu pozorovaciu štúdiu na systematický zber informácií o bezpečnosti a účinnosti od pacientov liečených lomitapidom.</p> <p>Cieľmi tejto štúdie sú:</p> <ul style="list-style-type: none">• vyhodnotiť výskyt týchto udalostí u pacientov liečených lomitapidom:<ul style="list-style-type: none">○ hepatálnych udalostí,○ gastrointestinálnych udalostí,○ tumorov tenkého čreva, pečene, pankreasu a kolorektálneho tumoru,○ udalostí súvisiacich s koagulopatiou,○ závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (MACE),○ smrti vrátane jej príčiny;• vyhodnotiť výskyt a výsledky tehotenstva u žien vo fertilnom veku liečených lomitapidom, ktoré sa rozhodli neprerušiť tehotenstvo po tom, ako im to odporučil teratológ;• vyhodnotiť dlhodobú účinnosť lomitapidu na udržiavanie kontroly hladín lipidov v sére v klinickej praxi;• vyhodnotiť, či lekári predpisujúci lomitapid dodržiavajú odporúčania týkajúce sa skríningu a monitoringu uvedené v informáciách o lieku a vzdelávacích materiáloch.	<p>Výročné správy sa budú predkladať v čase každoročného prehodnotenia.</p>

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUĽA A FLAŠA (5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg a 60 mg)

1. NÁZOV LIEKU

Lojuxta 5 mg tvrdé kapsuly
Lojuxta 10 mg tvrdé kapsuly
Lojuxta 20 mg tvrdé kapsuly
Lojuxta 30 mg tvrdé kapsuly
Lojuxta 40 mg tvrdé kapsuly
Lojuxta 60 mg tvrdé kapsuly
lomitapid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje lomitapídiumpmesilát, čo zodpovedá 5 mg lomitapídu.
Každá tvrdá kapsula obsahuje lomitapídiumpmesilát, čo zodpovedá 10 mg lomitapídu.
Každá tvrdá kapsula obsahuje lomitapídiumpmesilát, čo zodpovedá 20 mg lomitapídu.
Každá tvrdá kapsula obsahuje lomitapídiumpmesilát, čo zodpovedá 30 mg lomitapídu.
Každá tvrdá kapsula obsahuje lomitapídiumpmesilát, čo zodpovedá 40 mg lomitapídu.
Každá tvrdá kapsula obsahuje lomitapídiumpmesilát, čo zodpovedá 60 mg lomitapídu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.
Ďalšie informácie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irlanda

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE**

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

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

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Lojuxta 5 mg tvrdé kapsuly
Lojuxta 10 mg tvrdé kapsuly
Lojuxta 20 mg tvrdé kapsuly
lomitapid

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Lojuxta a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lojuxtu
3. Ako užívať Lojuxtu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Lojuxtu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Lojuxta a na čo sa používa

Lojuxta obsahuje liečivo, ktoré sa nazýva lomitapid. Lomitapid je látka na úpravu hladiny lipidov, ktorá účinkuje tak, že blokuje pôsobenie tzv. mikrozomálnej bielkoviny prenášajúcej triacylglyceroly. Táto bielkovina sa nachádza v pečeni a bunkách čreva, kde sa zúčastňuje na zoskupovaní tukových látok do zložitejších častíc, ktoré sa potom uvoľňujú do krvného obehu. Blokovaním tejto bielkoviny liek znižuje hladinu tukov a cholesterolu (lipidov) v krvi.

Lojuxta sa používa na liečbu dospelých pacientov s veľmi vysokou hladinou cholesterolu z dôvodu ochorenia, ktoré sa dedí v ich rodine (homozygotná familiárna hypercholesterolémia alebo HoFH). Zvyčajne sa dedí od otca aj od matky, ktorí vysokú hladinu cholesterolu tiež zdedili od svojich rodičov. Hladina „zlého“ cholesterolu u pacienta je veľmi vysoká už od veľmi mladého veku. „Zlý“ cholesterol môže v mladom veku viesť k srdcovým infarktom, cievny mozgovým príhodám alebo k iným príhodám. Lojuxta sa používa s diétou s nízkym obsahom tukov a inými liečbami na zníženie hladiny lipidov na zníženie hladín vášho cholesterolu.

Lojuxta môže v krvi znížiť hladiny:

- cholesterolu z lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) („zlý“ cholesterol),
- celkového cholesterolu,
- apolipoproteínu-B, bielkoviny, ktorá prenáša „zlý“ cholesterol v krvi,
- triacylglycerolov (tuk, ktorý je prenášaný v krvi).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lojuxtu

Neužívajte Lojuxtu:

- ak ste alergický na lomitapid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte problémy s pečeňou alebo nevysvetlené nezvyčajné výsledky vyšetrení pečene,
- ak máte problémy s črevami alebo sa potrava vo vašich črevách nedokáže vstrebať,
- ak užívate viac ako 40 mg simvastatínu denne (ďalšie liečivo používané na zníženie hladiny cholesterolu),
- ak užívate ktorúkoľvek z týchto liečiv, ktoré ovplyvňujú spôsob, akým sa lomitapid vo vašom tele premieňa,
 - itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol, posakonazol (na liečbu hubových infekcií),
 - telitromycín, klaritromycín, erytromycín (na liečbu bakteriálnych infekcií),
 - indinavir, nefinavir, sachinavir (na liečbu infekcie HIV),
 - diltiazem, verapamil (na liečbu vysokého krvného tlaku alebo angíny pectoris) a dronedarón (na reguláciu srdcového rytmu).
- ak ste tehotná, snažíte sa otehotnieť alebo si myslíte, že môžete byť tehotná (pozri časť 2 pod „Tehotenstvo a dojčenie“).

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako začnete užívať Lojuxtu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- máte problémy s pečeňou vrátane problémov s pečeňou počas užívania iných liekov. Tieto kapsuly môžu spôsobiť vedľajšie účinky, ktoré môžu byť tiež príznakmi problémov s pečeňou. Tieto vedľajšie účinky sú uvedené v časti 4 a ak sa niektoré z týchto prejavov a príznakov u vás objavia, musíte to **okamžite povedať svojmu lekárovi**, pretože môžu byť spôsobené poškodením pečene. Váš lekár vám urobí vyšetrenie krvi na kontrolu vašej pečene predtým, ako začnete užívať tieto kapsuly, pri zvýšení vašej dávky a pravidelne počas liečby. Tieto krvné vyšetrenia pomôžu lekárovi upraviť vašu dávku. Ak vaše vyšetrenia preukážu nejaké problémy s pečeňou, váš lekár sa môže rozhodnúť, že zníži vašu dávku alebo ukončí liečbu.

V niektorých prípadoch sa u vás môže vyskytnúť strata tekutín/dehydratácia, napr. v prípade vracania, nevoľnosti a hnačky. Je dôležité predchádzať dehydratácii pitím dostatočného množstva tekutín (pozri časť 4).

Deti a dospelí

U detí a dospelých mladších ako 18 rokov sa nevykonali žiadne štúdie. Použitie tohto lieku u detí a dospelých sa preto neodporúča.

Iné lieky a Lojuxta

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Lojuxta účinkuje. Neužívajte žiadne z nasledujúcich liekov s Lojuxtou:

- niektoré lieky na bakteriálnu, hubovú alebo HIV infekciu (pozri časť 2 pod „Neužívajte Lojuxtu“),
- niektoré lieky na liečbu vysokého krvného tlaku, angíny pectoris alebo na reguláciu srdcového rytmu (pozri časť 2 pod „Neužívajte Lojuxtu“).

Lekárovi alebo lekárnikovi musíte tiež povedať, ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov, pretože môže byť potrebné, aby sa upravila vaša dávka Lojuxty:

- lieky, ktoré znižujú hladinu cholesterolu (napr. atorvastatín),
- kombinovaná antikoncepcia užívaná ústami (napr. etinylestradiol, norgestimát),
- glukokortikoidy (napr. beklometazón, prednizolón), steroidné lieky používané na liečbu zápalu pri ochoreniach, ako je napr. závažná astma, artritída,
- lieky na liečbu rakoviny (napr. bicalutamid, lapatinib, metotrexát, nilotinib, pazopanib, tamoxifén) alebo na nevoľnosť/vracanie pri liečbe rakoviny (napr. fosaprepitant),
- lieky na zníženie činnosti imunitného systému (napr. cyklosporín, takrolimus),
- lieky na liečbu bakteriálnej alebo hubovej infekcie (napr. nafcilín, azitromycín, roxitromycín, klotrimazol),
- lieky na liečbu a na predchádzanie zrážaniu krvi (napr. cilostazol, tikagrelor),
- lieky na liečbu angíny pectoris – bolesť na hrudi, ktorú spôsobuje srdce (napr. ranolazín),
- lieky na zníženie krvného tlaku (napr. amlodipín, lacidipín),
- lieky na reguláciu srdcového rytmu (napr. amiodarón),
- lieky na liečbu epilepsie (napr. fenobarbital, karbamazepín, fenytoín),
- lieky na liečbu cukrovky (napr. pioglitazón, linagliptín),
- lieky na liečbu tuberkulózy (napr. izoniazid, rifampicín),
- tetracyklínové antibiotiká na liečbu infekcií, ako sú napr. infekcie močových ciest,
- lieky na liečbu úzkostných porúch a depresie (napr. alprazolam, fluoxetín, fluvoxamín),
- lieky na pálenie záhy - antacidá (napr. ranitidín, cimetidín),
- aminoglutetimid - liečivo, ktoré sa používa na liečbu Cushingovho syndrómu,
- lieky na liečbu závažného akné (napr. izotretinoín),
- paracetamol – na liečbu bolesti,
- lieky na liečbu cystickej fibrózy (napr. ivakaftor),
- lieky na liečbu inkontinencie moču (napr. propiverín),
- lieky na liečbu nízkych hladín sodíka v krvi (napr. tolvaptán),
- lieky na liečbu nadmernej dennej spavosti (napr. modafinil),
- niektoré rastlinné lieky:
 - ľubovník bodkovaný (na depresiu),
 - ginko (na zlepšenie pamäti),
 - voďuľka kanadská (na zápal a infekciu).

Lojuxta môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú iné lieky. Povedzte lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- antikoncepciu užívanú ústami (pozri časť 2 pod „Tehotenstvo a dojčenie“);
- ďalšie lieky, ktoré sa používajú na zníženie hladiny cholesterolu, ako napr.:
 - statíny, ako napr. simvastatín; Riziko poškodenia pečene sa zvyšuje, ak sa tento liek používa v rovnakom čase ako statíny. Môžu sa tiež vyskytnúť mierne a závažné bolesti svalov (myalgia) alebo zoslabnutie svalov (myopatia). **Ak sa u vás vyskytne nevysvetlená svalová bolesť, citlivosť alebo slabosť, okamžite sa obráťte na svojho lekára.** Ak užívate Lojuxtu, neužívajte viac ako 40 mg simvastatínu (pozri časť 2 pod „Neužívajte Lojuxtu“);
 - kumarínové antikoagulanty na riedenie krvi (napr. warfarín),
- lieky na liečbu rakoviny (napr. everolimus, imatinib, lapatinib, nilotinib, topotekán),
- lieky na zníženie činnosti imunitného systému (napr. sirolimus),
- lieky na liečbu HIV (napr. maravirok),
- lieky na liečbu a predchádzanie zrážaniu krvi (napr. dabigatranetexilát),
- lieky na liečbu angíny – bolesť na hrudi, ktorú spôsobuje srdce (napr. ranolazín),
- lieky na zníženie krvného tlaku (napr. talinolol, aliskirén, ambrisentán),
- lieky na reguláciu srdcového rytmu (napr. digoxín),
- lieky na liečbu cukrovky (napr. saxagliptín, sitagliptín),
- lieky na liečbu dny (napr. kolchicín),
- lieky na liečbu nízkej hladiny sodíka v krvi (napr. tolvaptán),
- antihistaminiká na liečbu sennej nádchy (napr. fexofenadín).

Lojuxta a jedlo, nápoje a alkohol

- Nepite žiadny typ grapefruitovej šťavy.
- Konzumácia alkoholu počas liečby Lojuxtou sa neodporúča.
- Ak konzumujete silicu mäty piepornej alebo horké pomaranče, možno bude potrebné, aby sa vaša dávka Lojuxty upravila.
- Na zníženie možnosti výskytu problémov so žalúdkom je potrebné, aby ste počas užívania lieku dodržiavali diétu s nízkym obsahom tukov. Poradte sa s dietológom, aby ste zistili, čo môžete konzumovať počas užívania Lojuxty.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte tento liek, ak ste tehotná, ak sa snažíte otehotnieť alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná, pretože tento liek môže poškodiť nenarodené dieťa. Ak počas užívania tohto lieku otehotníte, zavolajte okamžite svojmu lekárovi a kapsuly prestaňte užívať.

Tehotenstvo

- Pred začiatkom liečby je potrebné, aby ste potvrdili, že nie ste tehotná a že užívate účinnú antikoncepciu, ako to odporučil váš lekár. Ak užívate antikoncepčné tablety a máte hnačky alebo vraciate dlhšie ako 2 dni, musíte počas 7 dní po ústupe príznakov používať alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. prezervatívy, pesar).
- Ak sa po začiatku liečby Lojuxtou rozhodnete, že by ste chceli otehotnieť, informujte, prosím, o tom svojho lekára, pretože bude potrebné zmeniť vašu liečbu.

Dojčenie

- Nie je známe, či Lojuxta prechádza do ľudského mlieka. Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste prestali užívať Lojuxtu, alebo prestali dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Vaša liečba môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak počas liečby pociťujete závrat, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje dovtedy, kým sa nebudete cítiť lepšie.

Lojuxta obsahuje laktózu.

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Lojuxtu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Tieto kapsuly vám má dať lekár, ktorý má skúsenosti v liečbe porúch metabolizmu lipidov, ktorý vás tiež bude pravidelne sledovať.

Odporúčaná úvodná dávka je 5 miligramová kapsula každý deň. Váš lekár vám môže dávku po určitom čase pomaly zvyšovať až na maximálnu dávku 60 mg denne. Váš lekár vám povie:

- akú dávku máte užívať a ako dlho,
- kedy zvýšiť alebo znížiť vašu dávku.

Dávku si nemeňte sami.

- Tento liek užite raz denne pred spaním s pohárom vody minimálne 2 hodiny po večernom jedle (pozri časť 2 pod „Lojuxta a jedlo, nápoje a alkohol“).
- Neužívajte tento liek s jedlom, pretože užívanie týchto kapsúl s jedlom môže spôsobiť problémy so žalúdkom.
- Ak užívate ďalší liek, ktorý znižuje hladinu cholesterolu viazaním žlčových kyselín, ako napr. kolesevelam alebo cholestyramín, užívajte liek, ktorý viaže žlčové kyseliny najmenej **4 hodiny pred alebo 4 hodiny po** užití Lojuxty.

Z dôvodu možných interakcií (vzájomného spolupôsobenia) s inými liekmi môže váš lekár zmeniť čas dňa, kedy užívate lieky, alebo vám môže váš lekár znížiť dávku Lojuxty. Informujte vášho lekára o akejkolvek zmene týkajúcej sa liekov, ktoré užívate.

Počas užívania tohto lieku je tiež potrebné denne užívať doplnky s vitamínom E a esenciálnymi mastnými kyselinami (omega-3 a omega-6). Obvyklá dávka, ktorú budete musieť užívať, je uvedená nižšie. Opýtajte sa lekára alebo dietológa, ako získať tieto doplnky. Pozri časť 2 pod „Lojuxta a jedlo, nápoje a alkohol“.

Denné množstvo	
Vitamín E	400 IU*
Omega-3	Približne
EPA	110 mg*
DHA	80 mg
ALA	210 mg
Omega-6	
Kyselina linolová	200 mg

* IU – medzinárodné jednotky, mg - miligramy

Ak užijete viac Lojuxty, ako máte

Okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Lojuxtu

Jednoducho užite vašu obvyklú dávku v obvyklom čase nasledujúci deň. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Lojuxtu

Ak prestanete užívať tento liek, hladina cholesterolu sa môže znovu zvýšiť. Kontaktujte lekára predtým, ako prestanete užívať liek.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

- často boli hlásené výsledky vyšetrení funkcie pečene mimo normy (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb). Prejavy a príznaky problémov s pečeňou zahŕňajú:
 - nauzeu (nevoľnosť),
 - vracanie,
 - bolesť brucha,
 - bolesti svalov,
 - horúčku,
 - zožltnutie pokožky alebo očných bielok,
 - väčšiu únavu ako obvykle,
 - pocit, akoby ste mali chrípku.

Ak sa u vás vyskytnú ktorékoľvek z týchto príznakov, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**, pretože lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby.

Objavili sa aj tieto vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- hnačka,
- nauzea (nevoľnosť) a vracanie,
- bolesť brucha, nepríjemný pocit alebo nadúvanie brucha,
- znížená chuť do jedla,
- tráviace ťažkosti,
- plynatosť (vetry),
- zápcha,
- zníženie telesnej hmotnosti;

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zápal žalúdka a čreva, ktorý spôsobuje hnačku a vracanie,
- regurgitácia (návrat obsahu žalúdka späť do úst),
- grganie,
- pocit neúplného vyprázdnenia čriev (stolice), naliehavá potreba vyprázdniť sa,
- krvácanie z rekta (konečníka) alebo krv v stolici,
- závrat, bolesť hlavy, migréna,
- únava, nedostatok energie alebo celková slabosť,
- zväčšenie, poškodenie alebo stukovatenie pečene,
- fialovočervené sfarbenie kože, tvrdé hrčky na koži, vyrážka, žlté hrčky na koži,
- zmeny vo vyšetreniach krvnej zrážanlivosti,
- zmeny počtu krviniek,
- zníženie hladín draslíka, karoténu, vitamínu E a vitamínu K v krvi,
- svalové kŕče;

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- chrípka alebo prechladnutie, horúčka, zápal prínosových dutín, kašeľ,
- nízky počet červených krviniek (anémia),
- nedostatok tekutín, sucho v ústach,
- zvýšená chuť do jedla,
- pocit pálenia alebo pichania kože,
- opuch oka,
- vriedok alebo bolestivá vyrážka v hrdle,
- vracanie krvi,
- suchá koža,
- pľuzgier,
- nadmerné potenie,
- bolesť alebo opuch kĺbov, bolesť rúk alebo chodidiel,
- bolesť svalov,
- krv alebo bielkoviny v moči,
- bolesť na hrudi,
- zmeny chôdze,
- výsledky vyšetrenia funkcie pľúc mimo normy.

Neznáme (častosť výskytu nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- vypadávanie vlasov (alopécia),
- bolesť svalov (myalgia),
- strata tekutín, ktorá môže zapríčiniť bolesť hlavy, sucho v ústach, závrat, únavu alebo bezvedomie (dehydratácia).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie

účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Lojuxtu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Lojuxta obsahuje

- Liečivo je lomitapid.
Lojuxta 5 mg: jedna tvrdá kapsula obsahuje lomitapídiumpesilát, čo zodpovedá 5 mg lomitapidu.
Lojuxta 10 mg: jedna tvrdá kapsula obsahuje lomitapídiumpesilát, čo zodpovedá 10 mg lomitapidu.
Lojuxta 20 mg: jedna tvrdá kapsula obsahuje lomitapídiumpesilát, čo zodpovedá 20 mg lomitapidu.
- Ďalšie zložky sú: predželatinovaný škrob, sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A), mikrokryštalická celulóza, monohydrát laktózy, koloidný bezvodný oxid kremičitý a stearan horečnatý (informácie týkajúce sa monohydrátu laktózy, pozri časť 2 pod „Lojuxta obsahuje laktózu“).

Obal kapsuly:

- Obal 5 miligramových a 10 miligramových kapsúl obsahuje želatínu, oxid titaničitý (E171) a červený oxid železitý (E172).
- Obal kapsuly 20 miligramových kapsúl obsahuje želatínu a oxid titaničitý (E171).
- Všetky kapsuly obsahujú jedlú tlačiarenskú farbu.

Ako vyzerá Lojuxta a obsah balenia

- Lojuxta 5 mg je tvrdá kapsula s oranžovým vrchnákom a oranžovým telom s potlačením čiernou farbou „5 mg“ na tele a „A733“ na vrchnáku.
- Lojuxta 10 mg je tvrdá kapsula s oranžovým vrchnákom a bielym telom s potlačením čiernou farbou „10 mg“ na tele a „A733“ na vrchnáku.
- Lojuxta 20 mg je tvrdá kapsula s bielym vrchnákom a bielym telom s potlačením čiernou farbou „20 mg“ na tele a „A733“ na vrchnáku.

Veľkosti balenia:

28 kapsúl

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Amryt Pharmaceuticals DAC

45 Mespil Road

Dublin 4

Írsko

Výrobca

HÄLSA Pharma GmbH
Hafenweg 18-20
48155 Münster
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Lojuxta 30 mg tvrdé kapsuly
Lojuxta 40 mg tvrdé kapsuly
Lojuxta 60 mg tvrdé kapsuly
lomitapid

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Lojuxta a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lojuxtu
3. Ako užívať Lojuxtu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Lojuxtu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Lojuxta a na čo sa používa

Lojuxta obsahuje liečivo, ktoré sa nazýva lomitapid. Lomitapid je látka na úpravu hladiny lipidov, ktorá účinkuje tak, že blokuje pôsobenie tzv. mikrozomálnej bielkoviny prenášajúcej triacylglyceroly. Táto bielkovina sa nachádza v pečeni a bunkách čreva, kde sa zúčastňuje na zoskupovaní tukových látok do zložitejších častíc, ktoré sa potom uvoľňujú do krvného obehu. Blokováním tejto bielkoviny liek znižuje hladinu tukov a cholesterolu (lipidov) v krvi.

Lojuxta sa používa na liečbu dospelých pacientov s veľmi vysokou hladinou cholesterolu z dôvodu ochorenia, ktoré sa dedí v ich rodine (homozygotná familiárna hypercholesterolémia alebo HoFH). Zvyčajne sa dedí od otca aj od matky, ktorí vysokú hladinu cholesterolu tiež zdedili od svojich rodičov. Hladina „zlého“ cholesterolu u pacienta je veľmi vysoká už od veľmi mladého veku. „Zlý“ cholesterol môže v mladom veku viesť k srdcovým infarktom, cievny mozgovým príhodám alebo k iným príhodám. Lojuxta sa používa s diétou s nízkym obsahom tukov a inými liečbami na zníženie hladiny lipidov na zníženie hladín vášho cholesterolu.

Lojuxta môže v krvi znížiť hladiny:

- cholesterolu z lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) („zlý“ cholesterol),
- celkového cholesterolu,
- apolipoproteínu-B, bielkoviny, ktorá prenáša „zlý“ cholesterol v krvi,
- triacylglycerolov (tuk, ktorý je prenášaný v krvi).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lojuxtu

Neužívajte Lojuxtu:

- ak ste alergický na lomitapid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte problémy s pečeňou alebo nevysvetlené nezvyčajné výsledky vyšetrení pečene,
- ak máte problémy s črevami alebo sa potrava vo vašich črevách nedokáže vstrebať,
- ak užívate viac ako 40 mg simvastatínu denne (ďalšie liečivo používané na zníženie hladiny cholesterolu),
- ak užívate ktorúkoľvek z týchto liečiv, ktoré ovplyvňujú spôsob, akým sa lomitapid vo vašom tele premieňa,
 - itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol, posakonazol (na liečbu hubových infekcií),
 - telitromycín, klaritromycín, erytromycín (na liečbu bakteriálnych infekcií),
 - indinavir, nefinavir, sachinavir (na liečbu infekcie HIV),
 - diltiazem, verapamil (na liečbu vysokého krvného tlaku alebo angíny pectoris) a dronedarón (na reguláciu srdcového rytmu).
- ak ste tehotná, snažíte sa otehotnieť alebo si myslíte, že môžete byť tehotná (pozri časť 2 pod „Tehotenstvo a dojčenie“).

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako začnete užívať Lojuxtu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- máte problémy s pečeňou vrátane problémov s pečeňou počas užívania iných liekov. Tieto kapsuly môžu spôsobiť vedľajšie účinky, ktoré môžu byť tiež príznakmi problémov s pečeňou. Tieto vedľajšie účinky sú uvedené v časti 4 a ak sa niektoré z týchto prejavov a príznakov u vás objavia, musíte to **okamžite povedať svojmu lekárovi**, pretože môžu byť spôsobené poškodením pečene. Váš lekár vám urobí vyšetrenie krvi na kontrolu vašej pečene predtým, ako začnete užívať tieto kapsuly, pri zvýšení vašej dávky a pravidelne počas liečby. Tieto krvné vyšetrenia pomôžu lekárovi upraviť vašu dávku. Ak vaše vyšetrenia preukážu nejaké problémy s pečeňou, váš lekár sa môže rozhodnúť, že zníži vašu dávku alebo ukončí liečbu.

V niektorých prípadoch sa u vás môže vyskytnúť strata tekutín/dehydratácia, napr. v prípade vracania, nevoľnosti a hnačky. Je dôležité predchádzať dehydratácii pitím dostatočného množstva tekutín (pozri časť 4).

Deti a dospelávajúci

U detí a dospelávajúcich mladších ako 18 rokov sa nevykonali žiadne štúdie. Použitie tohto lieku u detí a dospelávajúcich sa preto neodporúča.

Iné lieky a Lojuxta

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Lojuxta účinkuje. Neužívajte žiaden z nasledujúcich liekov s Lojuxtou:

- niektoré lieky na bakteriálnu, hubovú alebo HIV infekciu (pozri časť 2 pod „Neužívajte Lojuxtu“),
- niektoré lieky na liečbu vysokého krvného tlaku, angíny pectoris alebo na reguláciu srdcového rytmu (pozri časť 2 pod „Neužívajte Lojuxtu“).

Lekárovi alebo lekárnikovi musíte tiež povedať, ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov, pretože môže byť potrebné, aby sa upravila vaša dávka Lojuxty:

- lieky, ktoré znižujú hladinu cholesterolu (napr. atorvastatín),
- kombinovaná antikoncepcia užívaná ústami (napr. etinylestradiol, norgestimát),
- glukokortikoidy (napr. beklometazón, prednizolón), steroidné lieky používané na liečbu zápalu pri ochoreniach, ako je napr. závažná astma, artritída,
- lieky na liečbu rakoviny (napr. bikalutamid, lapatinib, metotrexát, nilotinib, pazopanib, tamoxifén) alebo na nevoľnosť/vracanie pri liečbe rakoviny (napr. fosaprepitant),
- lieky na zníženie činnosti imunitného systému (napr. cyklosporín, takrolimus),
- lieky na liečbu bakteriálnej alebo hubovej infekcie (napr. nafcilín, azitromycín, roxitromycín, klotrimazol),
- lieky na liečbu a na predchádzanie zrážaniu krvi (napr. cilostazol, tikagrelor),
- lieky na liečbu angíny pectoris – bolesť na hrudi, ktorú spôsobuje srdce (napr. ranolazín),
- lieky na zníženie krvného tlaku (napr. amlodipín, lacidipín),
- lieky na reguláciu srdcového rytmu (napr. amiodarón),
- lieky na liečbu epilepsie (napr. fenobarbital, karbamazepín, fenytoín),
- lieky na liečbu cukrovky (napr. pioglitazón, linagliptín),
- lieky na liečbu tuberkulózy (napr. izoniazid, rifampicín),
- tetracyklínové antibiotiká na liečbu infekcií, ako sú napr. infekcie močových ciest,
- lieky na liečbu úzkostných porúch a depresie (napr. alprazolam, fluoxetín, fluvoxamín),
- lieky na pálenie záhy - antacidá (napr. ranitidín, cimetidín),
- aminoglutetimid - liečivo, ktoré sa používa na liečbu Cushingovho syndrómu,
- lieky na liečbu závažného akné (napr. izotretinoín),
- paracetamol – na liečbu bolesti,
- lieky na liečbu cystickej fibrózy (napr. ivakaftor),
- lieky na liečbu inkontinencie moču (napr. propiverín),
- lieky na liečbu nízkych hladín sodíka v krvi (napr. tolvaptán),
- lieky na liečbu nadmernej dennej spavosti (napr. modafinil),
- niektoré rastlinné lieky:
 - ľubovník bodkovaný (na depresiu),
 - ginko (na zlepšenie pamäti),
 - voďuľka kanadská (na zápal a infekciu).

Lojuxta môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú iné lieky. Povedzte lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- antikoncepciu užívanú ústami (pozri časť 2 pod „Tehotenstvo a dojčenie“);
- ďalšie lieky, ktoré sa používajú na zníženie hladiny cholesterolu, ako napr.:
 - statíny, ako napr. simvastatín; Riziko poškodenia pečene sa zvyšuje, ak sa tento liek používa v rovnakom čase ako statíny. Môžu sa tiež vyskytnúť mierne a závažné bolesti svalov (myalgia) alebo zoslabnutie svalov (myopatia). **Ak sa u vás vyskytne nevysvetlená svalová bolesť, citlivosť alebo slabosť, okamžite sa obráťte na svojho lekára.** Ak užívate Lojuxtu, neužívajte viac ako 40 mg simvastatínu (pozri časť 2 pod „Neužívajte Lojuxtu“);
 - kumarínové antikoagulanty na riedenie krvi (napr. warfarín),
- lieky na liečbu rakoviny (napr. everolimus, imatinib, lapatinib, nilotinib, topotekán),
- lieky na zníženie činnosti imunitného systému (napr. sirolimus),
- lieky na liečbu HIV (napr. maravirok),
- lieky na liečbu a predchádzanie zrážaniu krvi (napr. dabigatranetexilát),
- lieky na liečbu angíny – bolesť na hrudi, ktorú spôsobuje srdce (napr. ranolazín),
- lieky na zníženie krvného tlaku (napr. talinolol, aliskirén, ambrisentán),
- lieky na reguláciu srdcového rytmu (napr. digoxín),
- lieky na liečbu cukrovky (napr. saxagliptín, sitagliptín),
- lieky na liečbu dny (napr. kolchicín),
- lieky na liečbu nízkej hladiny sodíka v krvi (napr. tolvaptán),
- antihistaminiká na liečbu sennej nádchy (napr. fexofenadín).

Lojuxta a jedlo, nápoje a alkohol

- Nepite žiadny typ grapefruitovej šťavy.
- Konzumácia alkoholu počas liečby Lojuxtou sa neodporúča.
- Ak konzumujete silicu mäty piepornej alebo horké pomaranče, možno bude potrebné, aby sa vaša dávka Lojuxty upravila.
- Na zníženie možnosti výskytu problémov so žalúdkom je potrebné, aby ste počas užívania lieku dodržiavali diétu s nízkym obsahom tukov. Poradte sa s dietológom, aby ste zistili, čo môžete konzumovať počas užívania Lojuxty.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte tento liek, ak ste tehotná, ak sa snažíte otehotnieť alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná, pretože tento liek môže poškodiť nenarodené dieťa. Ak počas užívania tohto lieku otehotníte, zavolajte okamžite svojmu lekárovi a kapsuly prestaňte užívať.

Tehotenstvo

- Pred začiatkom liečby je potrebné, aby ste potvrdili, že nie ste tehotná a že užívate účinnú antikoncepciu, ako to odporučil váš lekár. Ak užívate antikoncepcionálne tablety a máte hnačky alebo vraciate dlhšie ako 2 dni, musíte počas 7 dní po ústupe príznakov používať alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. prezervatívy, pesar).
- Ak sa po začiatku liečby Lojuxtou rozhodnete, že by ste chceli otehotnieť, informujte, prosím, o tom svojho lekára, pretože bude potrebné zmeniť vašu liečbu.

Dojčenie

- Nie je známe, či Lojuxta prechádza do ľudského mlieka. Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste prestali užívať Lojuxtu, alebo prestali dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Vaša liečba môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak počas liečby pociťujete závrat, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje dovtedy, kým sa nebudete cítiť lepšie.

Lojuxta obsahuje laktózu.

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Lojuxtu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Tieto kapsuly vám má dať lekár, ktorý má skúsenosti v liečbe porúch metabolizmu lipidov, ktorý vás tiež bude pravidelne sledovať.

Odporúčaná úvodná dávka je 5 miligramová kapsula každý deň. Váš lekár vám môže dávku po určitom čase pomaly zvyšovať až na maximálnu dávku 60 mg denne. Váš lekár vám povie:

- akú dávku máte užívať a ako dlho,
- kedy zvýšiť alebo znížiť vašu dávku.

Dávku si nemeňte sami.

- Tento liek užite raz denne pred spaním s pohárom vody minimálne 2 hodiny po večernom jedle (pozri časť 2 pod „Lojuxta a jedlo, nápoje a alkohol“).
- Neužívajte tento liek s jedlom, pretože užívanie týchto kapsúl s jedlom môže spôsobiť problémy so žalúdkom.
- Ak užívate ďalší liek, ktorý znižuje hladinu cholesterolu viazaním žlčových kyselín, ako napr. kolesevelam alebo cholestyramín, užívajte liek, ktorý viaže žlčové kyseliny najmenej **4 hodiny pred alebo 4 hodiny po** užití Lojuxty.

Z dôvodu možných interakcií (vzájomného spolupôsobenia) s inými liekmi môže váš lekár zmeniť čas dňa, kedy užívate lieky, alebo vám môže váš lekár znížiť dávku Lojuxty. Informujte vášho lekára o akejkolvek zmene týkajúcej sa liekov, ktoré užívate.

Počas užívania tohto lieku je tiež potrebné denne užívať doplnky s vitamínom E a esenciálnymi mastnými kyselinami (omega-3 a omega-6). Obvyklá dávka, ktorú budete musieť užívať, je uvedená nižšie. Opýtajte sa lekára alebo dietológa, ako získať tieto doplnky. Pozri časť 2 pod „Lojuxta a jedlo, nápoje a alkohol“.

Denné množstvo	
Vitamín E	400 IU*
Omega-3	Približne
EPA	110 mg*
DHA	80 mg
ALA	210 mg
Omega-6	
Kyselina linolová	200 mg

* IU – medzinárodné jednotky, mg - miligramy

Ak užíjete viac Lojuxty, ako máte

Okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Lojuxtu

Jednoducho užite vašu obvyklú dávku v obvyklom čase nasledujúci deň. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Lojuxtu

Ak prestanete užívať tento liek, hladina cholesterolu sa môže znovu zvýšiť. Kontaktujte lekára predtým, ako prestanete užívať liek.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

- často boli hlásené výsledky vyšetrení funkcie pečene mimo normy (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb). Prejavy a príznaky problémov s pečeňou zahŕňajú:
 - nauzeu (nevoľnosť),
 - vracanie,
 - bolesť brucha,
 - bolesti svalov,
 - horúčku,
 - zožltnutie pokožky alebo očných bielok,
 - väčšiu únavu ako obvykle,
 - pocit, akoby ste mali chrípku.

Ak sa u vás vyskytnú ktorékoľvek z týchto príznakov, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**, pretože lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby.

Objavili sa aj tieto vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- hnačka,
- nauzea (nevoľnosť) a vracanie,
- bolesť brucha, nepríjemný pocit alebo nadúvanie brucha,
- znížená chuť do jedla,
- tráviace ťažkosti,
- plynatosť (vetry),
- zápcha,
- zníženie telesnej hmotnosti;

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zápal žalúdka a čreva, ktorý spôsobuje hnačku a vracanie,
- regurgitácia (návrat obsahu žalúdka späť do úst),
- grganie,
- pocit neúplného vyprázdnenia čriev (stolice), naliehavá potreba vyprázdniť sa,
- krvácanie z rekta (konečníka) alebo krv v stolici,
- závrat, bolesť hlavy, migréna,
- únava, nedostatok energie alebo celková slabosť,
- zväčšenie, poškodenie alebo stukovatenie pečene,
- fialovočervené sfarbenie kože, tvrdé hrčky na koži, vyrážka, žlté hrčky na koži,
- zmeny vo vyšetreniach krvnej zrážanlivosti,
- zmeny počtu krviniek,
- zníženie hladín draslíka, karoténu, vitamínu E a vitamínu K v krvi,
- svalové kŕče;

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- chrípka alebo prechladnutie, horúčka, zápal prínosových dutín, kašeľ,
- nízky počet červených krviniek (anémia),
- nedostatok tekutín, sucho v ústach,
- zvýšená chuť do jedla,
- pocit pálenia alebo pichania kože,
- opuch oka,
- vriedok alebo bolestivá vyrážka v hrdle,
- vracanie krvi,
- suchá koža,
- pľuzgier,
- nadmerné potenie,
- bolesť alebo opuch kĺbov, bolesť rúk alebo chodidiel,
- bolesť svalov,
- krv alebo bielkoviny v moči,
- bolesť na hrudi,
- zmeny chôdze,
- výsledky vyšetrenia funkcie pľúc mimo normy.

Neznáme (častosť výskytu nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- vypadávanie vlasov (alopécia),
- bolesť svalov (myalgia),
- strata tekutín, ktorá môže zapríčiniť bolesť hlavy, sucho v ústach, závrat, únavu alebo bezvedomie (dehydratácia).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie

účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Lojuxtu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Flašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Lojuxta obsahuje

- Liečivo je lomitapid.
Lojuxta 30 mg: jedna tvrdá kapsula obsahuje lomitapídiummesilát, čo zodpovedá 30 mg lomitapidu.
Lojuxta 40 mg: jedna tvrdá kapsula obsahuje lomitapídiummesilát, čo zodpovedá 40 mg lomitapidu.
Lojuxta 60 mg: jedna tvrdá kapsula obsahuje lomitapídiummesilát, čo zodpovedá 60 mg lomitapidu.
- Ďalšie zložky sú: predželatinovaný škrob, sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A), mikrokryštalická celulóza, monohydrát laktózy, koloidný bezvodný oxid kremičitý a stearan horečnatý (informácie týkajúce sa monohydrátu laktózy, pozri časť 2 pod „Lojuxta obsahuje laktózu“).

Obal kapsuly:

- Obal 30 miligramových kapsúl obsahuje želatínu, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172) a žltý oxid železitý (E172).
- Obal 40 miligramových kapsúl obsahuje želatínu, oxid titaničitý (E171) a žltý oxid železitý (E172).
- Obal 60 miligramových kapsúl obsahuje želatínu, oxid titaničitý (E171) a žltý oxid železitý (E172).
- Všetky kapsuly obsahujú jedlú tlačiarensku farbu.

Ako vyzerá Lojuxta a obsah balenia

- Lojuxta 30 mg je tvrdá kapsula s oranžovým vrchnákom a žltým telom s potlačením čiernou farbou „30 mg“ na tele a „A733“ na vrchnáku.
- Lojuxta 40 mg je tvrdá kapsula so žltým vrchnákom a bielym telom s potlačením čiernou farbou „40 mg“ na tele a „A733“ na vrchnáku.
- Lojuxta 60 mg je tvrdá kapsula so žltým vrchnákom a žltým telom s potlačením čiernou farbou „60 mg“ na tele a „A733“ na vrchnáku.

Veľkosti balenia:

28 kapsúl

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Írsko

Výrobca

HÄLSA Pharma GmbH
Hafenweg 18-20
48155 Münster
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <

Ďalšie zdroje informácií

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.