

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lojuxta 5 mg kõvakapslid
Lojuxta 10 mg kõvakapslid
Lojuxta 20 mg kõvakapslid
Lojuxta 30 mg kõvakapslid
Lojuxta 40 mg kõvakapslid
Lojuxta 60 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Lojuxta 5 mg kõvakapslid

Iga kõvakapsel sisaldab lomitapiidmesilaati koguses, mis vastab 5 mg lomitapiidile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Iga kõvakapsel sisaldab 70,12 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina) (vt lõik 4.4).

Lojuxta 10 mg kõvakapslid

Iga kõvakapsel sisaldab lomitapiidmesilaati koguses, mis vastab 10 mg lomitapiidile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Iga kõvakapsel sisaldab 140,23 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina) (vt lõik 4.4).

Lojuxta 20 mg kõvakapslid

Iga kõvakapsel sisaldab lomitapiidmesilaati koguses, mis vastab 20 mg lomitapiidile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Iga kõvakapsel sisaldab 129,89 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina) (vt lõik 4.4).

Lojuxta 30 mg kõvakapslid

Iga kõvakapsel sisaldab lomitapiidmesilaati koguses, mis vastab 30 mg lomitapiidile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Iga kõvakapsel sisaldab 194,84 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina) (vt lõik 4.4).

Lojuxta 40 mg kõvakapslid

Iga kõvakapsel sisaldab lomitapiidmesilaati koguses, mis vastab 40 mg lomitapiidile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Iga kõvakapsel sisaldab 259,79 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina) (vt lõik 4.4).

Lojuxta 60 mg kõvakapslid

Iga kõvakapsel sisaldab lomitapiidmesilaati koguses, mis vastab 60 mg lomitapiidile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Iga kõvakapsel sisaldab 389,68 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina) (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Lojuxta 5 mg kõvakapslid

Oranži kapslikaane ja oranži kapslikehaga 19,4 mm pikkune kõvakapsel; kapslikehale on musta tindiga trükitud „5 mg” ja kapslikaanele „A733”.

Lojuxta 10 mg kõvakapslid

Oranži kapslikaane ja valge kapslikehaga 19,4 mm pikkune kõvakapsel; kapslikehale on musta tindiga trükitud „10 mg” ja kapslikaanele „A733”.

Lojuxta 20 mg kõvakapslid

Valge kapslikaane ja valge kapslikehaga 19,4 mm pikkune kõvakapsel; kapslikehale on musta tindiga trükitud „20 mg” ja kapslikaanele „A733”.

Lojuxta 30 mg kõvakapslid

Oranži kapslikaane ja kollase kapslikehaga 19,4 mm pikkune kõvakapsel; kapslikehale on musta tindiga trükitud „30 mg” ja kapslikaanele „A733”.

Lojuxta 40 mg kõvakapslid

Kollase kapslikaane ja valge kapslikehaga 19,4 mm pikkune kõvakapsel; kapslikehale on musta tindiga trükitud „40 mg” ja kapslikaanele „A733”.

Lojuxta 60 mg kõvakapslid

Kollase kapslikaane ja kollase kapslikehaga 19,4 mm pikkune kõvakapsel; kapslikehale on musta tindiga trükitud „60 mg” ja kapslikaanele „A733”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lojuxta on näidustatud homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga (HoFH) patsientide raviks lisaks rasvavaesele dieedile ja teistele vere lipiidisisaldust vähendavatele ravimitele koos LDL-afereesiga või ilma.

Kui vähegi võimalik, tuleb homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia esinemine kinnitada geneetilise uuringuga. Teised primaarse hüperlipoproteineemia vormid ja hüperkolesteroleemia sekundaarsed põhjused tuleb välistada (nt nefrootiline sündroom, hüpotüreooos).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Lojuxtaga tohib alustada arst, kellel on kogemusi vere lipiidisisalduse häirete ravis, ja see peab toimuma tema järelevalve all.

Annustamine

Soovitav algannus on 5 mg üks kord ööpäevas. Pärast kahenädalast ravi võib annust olenevalt LDL-kolesterooli ravivastusest ja vastuvõetava ohutuse ja talutavuse korral suurendada 10 mg-ni ja edaspidi vähemalt 4-nädalaste intervallide tagant 20 mg-ni ja 40 mg-ni kuni maksimaalse soovitatava ööpäevase annuseni 60 mg (vt lõik 4.4).

Annust tuleb suurendada järk-järgult, et vähendada seedetraktiga seotud kõrvaltoimete ja aminotransferaaside sisalduse suurenemise esinemissagedust ja raskusastet.

Seedetraktiga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste Lojuxta kasutamisel väheneb rasvavaese dieedi korral. Patsiendid peaksid enne ravi alustamist järgima dieeti, mille korral saadakse rasvade vähem kui 20% ööpäevasest energiakogusest, ja jätkama sellise dieediga ravi ajal. Patsientidele tuleb anda dieedialast nõu.

Patsiendid peavad vältima greipfruudimahla ja alkoholi tarbimist (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Patsientidel, kes saavad Lojuxta stabiilset säilitusannust ja atorvastatiini, tuleb kas:

- jätta ravimite annuste vahele 12 tundi

VÕI

- vähendada Lojuxta annust poole võrra. 5 mg annust kasutavatel patsientidel tuleb jätta annuseks 5 mg.

Edasi võib kaaluda annuse ettevaatlikku suurendamist olenevalt LDL-kolesterooli sisaldusest ja ohutusest/taluvusest. Pärast atorvastatiini kasutamise lõpetamist tuleb Lojuxta annust suurendada olenevalt LDL-kolesterooli sisaldusest ja ohutusest/taluvusest.

Patsientidel, kes saavad Lojuxta stabiilset säilitusannust ja mõnda teist nõrka tsütokroom P450 (CYP) 3A4 inhibiitorit, tuleb ravimite (Lojuxta ja nõrga CYP3A4 inhibiitori) annuste vahele jätta 12 tundi. Kui Lojuxtaga samal ajal manustatakse rohkem kui ühte nõrka CYP3A4 inhibiitorit, tuleb olla veelgi ettevaatlikum. Lojuxta maksimaalne kasutatav annus peab vastama soovitud LDL-kolesterooli väärtusele.

Lähtudes tähelepanekust, et kliinilistes uuringutes vähenes patsientidel asendamatute rasvhapete ja E-vitamiini sisaldus veres, peavad patsiendid kogu ravi ajal Lojuxtaga kasutama toidulisandeid, mille ööpäevane annus sisaldab 400 RÜ E-vitamiini ja ligikaudu 200 mg linoolhapet, 110 mg eikosapentaenhapet (EPA), 210 mg alfa-linoleenhapet (ALA) ja 80 mg dokosaheksaenhapet (DHA) (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Eakad

Lomitapiidi kasutamise kogemus 65-aastastel ja vanematel patsientidel on piiratud. Seetõttu tuleb selliste patsientide ravimisel olla eriti ettevaatlik.

Et Lojuxta annustamisskeem näeb ette ravi alustamist väikeste annustega ja annuse ettevaatlikku suurendamist lähtuvalt iga üksiku patsiendi taluvusest, ei ole eakatel patsientidel vaja soovitatavat annustamisskeemi muuta.

Maksafunktsiooni kahjustus

Lomitapiid on vastunäidustatud mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele, sealhulgas patsientidele, kelle maksafunktsiooni testide tulemused teadmata põhjusel püsivalt normist kõrvale kalduvad (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass A) ei tohi kasutada ööpäevast annust üle 40 mg.

Neerufunktsiooni kahjustus

Terminaalstaadiumis neeruhaigusega dialüüsravi saavatel patsientidel ei tohi kasutada ööpäevast annust üle 40 mg (vt lõik 5.2).

Lapsed

Lomitapiidi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses < 18 aastat ei ole tõestatud, mistõttu ei ole selle ravimi kasutamine lastel soovitatav. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Manustamine koos toiduga võib suurendada lomitapiidi ekspositsiooni. Seda tuleb võtta tühja kõhuga vähemalt 2 tundi pärast õhtusööki, sest hiljutise söögikorra rasvasisaldus võib vähendada ravimi talutavust seedetraktis (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid, sealhulgas patsiendid, kelle maksafunktsiooni testide tulemused teadmata põhjusel püsivalt normist kõrvale kalduvad (vt lõik 4.2).
- Teadaoleva raske või kroonilise soolehaigusega, näiteks põletikulise soolehaiguse või malabsorptsiooniga patsiendid.
- Samaaegne simvastatiini kasutamine annuses > 40 mg (vt lõik 4.5).
- Lojuxta samaaegne kasutamine koos mõõdukate või tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (seenevastased asoolid, nagu itrakonasool, flukonasool, ketokonasool, vorikonasool, posakonasool; makroliidantibiootikumid, nagu erütromütsiin või klaritromütsiin; ketoliidantibiootikumid, nagu telitromütsiin; HIV proteaasi inhibiitorid; kaltsiumikanali blokaatorid diltiaseem ja verapamiil ning antiarütmikum dronedaroon (vt lõik 4.5)).
- Rasedus (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksaensüümide sisalduse normist kõrvalekalded

Lomitapiid võib põhjustada maksaensüümidealaniinaminotransferaasi (ALAT) ja aspartaataminotransferaasi (ASAT) sisalduse suurenemist veres ning maksasteatoosi (vt lõik 5.1). Samaaegset või järgnevat kliiniliselt olulist seerumi bilirubiinisalduse, rahvusvahelise standardsuhte (INR) väärtuse või aluselise fosfataasi sisalduse suurenemist ei ole täheldatud. Ei ole teada, mil määral soodustab lomitapiidi põhjustatud maksasteatoos aminotransferaaside sisalduse suurenemist veres. Maksaensüümide sisalduse muutused tekivad kõige sagedamini annuse suurendamise ajal, aga võivad ilmnedagi üksskõik millal ravi vältel.

Kuigi maksafunktsiooni häire (aminotransferaaside sisalduse suurenemine koos bilirubiinisalduse ja INR-i suurenemisega) või maksapuudulikkuse juhtudest ei ole teatatud, võib lomitapiid kardetavalt põhjustada steatohepatiiti, mis aastate jooksul võib progresseeruda maksatsirroosiks. Kliinilised uuringud, mis kinnitavad lomitapiidi efektiivsust ja ohutust homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia korral, ei oleks seda soovimatut kõrvaltoimet ilmselt kindlaks teinud, arvestades neis osalenud patsientide arvu ja uuringute kestust.

Maksafunktsiooni testide jälgimine

Enne ravi alustamist Lojuxtaga tuleb kontrollida vere ALAT, ASAT, aluselise fosfataasi, üldbilirubiini, gamma-glutamüültransferaasi (gamma-GT) ja seerumi albumiinisaldust. Lojuxta on vastunäidustatud mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele, sealhulgas patsientidele, kelle maksafunktsiooni testide tulemused teadmata põhjusel püsivalt normist kõrvale kalduvad. Kui ravieelsete maksafunktsiooni testide väärtused kalduvad normist kõrvale, siis tuleb kaaluda ravi alustamist alles pärast vastavate uuringute läbiviimist maksahaiguste spetsialisti poolt ja ravieelsete maksafunktsiooni näitajate kõrvalekallete põhjuse leidmist või pärast nende möödumist.

Esimesel raviaastal tuleb maksafunktsiooni näitajaid (minimaalselt ALAT ja ASAT sisaldust) kontrollida enne annuse suurendamist või iga kuu, ükskõik kumb leiab aset varem. Pärast esimest raviaastat tuleb teste teha iga 3 kuu tagant ja enne annuse suurendamist. Aminotransferaaside sisalduse suurenemise korral tuleb Lojuxta annust vähendada ja püsiva kliiniliselt olulise aminotransferaaside sisalduse suurenemise korral tuleb ravi katkestada (vt tabel 1).

Annuse kohandamine sõltuvalt maksa aminotransferaaside sisalduse suurenemisest

Tabelis 1 on soovitusel nende patsientide annuse kohandamiseks ja jälgimiseks, kellel tekib ravi ajal Lojuxtaga aminotransferaaside sisalduse suurenemine.

Tabel 1. Aminotransferaaside sisalduse suurenemisega patsientide annuse kohandamine ja jälgimine

ALAT või ASAT	Ravi ja jälgimise soovitusel*
≥ 3 korda ja < 5 korda üle normväärtuse ülempiiri	• Kinnitage sisalduse suurenemine nädala jooksul tehtud korduvanalüüsiga. • Kinnitust leidnud sisalduse suurenemise korral vähendage annust ja tehke täiendavad maksafunktsiooni testid, kui neid ei ole veel tehtud (nt aluseline fosfataas, üldbilirubiin ja INR). • Korra teste iga nädal ja ärge manustage ravimit, kui esinevad maksafunktsiooni häire tunnused (bilirubiinisalduse või INR-i väärtuse suurenemine) või kui aminotransferaaside sisaldus tõuseb enam kui 5 korda üle normväärtuse ülempiiri või kui aminotransferaaside sisaldus ei lange 4 nädala vältel alla 3 korra normväärtuse ülempiirist. Suunake patsiendid, kellel esineb püsiv transferaaside sisalduse suurenemine > 3 korda üle normväärtuse ülempiiri, täiendavateks uuringuteks maksahaiguste spetsialisti juurde. • Ravi taas alustamisel Lojuxtaga, kui transaminaaside sisaldus langeb < 3 korra üle normväärtuse ülempiiri, kaaluge annuse vähendamist ja korra maksafunktsiooni teste sagedamini.
≥ 5 korda üle normväärtuse ülempiiri	• Ärge manustage ravimit ja tehke täiendavad maksafunktsiooni testid, kui neid ei ole veel tehtud (nt aluseline fosfataas, üldbilirubiin ja INR). Kui aminotransferaaside sisaldus ei lange 4 nädala vältel alla 3 korra normväärtuse ülempiirist, suunake patsient täiendavateks uuringuteks maksahaiguste spetsialisti juurde. • Ravi taas alustamisel Lojuxtaga, kui transaminaaside sisaldus langeb < 3 korra normväärtuse ülempiirist, kaaluge annuse vähendamist ja korra maksafunktsiooni teste sagedamini.

* Soovitusel põhinevad normväärtuse ülempiiril 30...40 rahvusvahelist ühikut liitris.

Kui aminotransferaaside sisalduse suurenemisega kaasnevad maksakahjustuse kliinilised sümptomid (nt iiveldus, kõhuvalu, palavik, ikterus, letargia, gripilaadsed nähud), bilirubiinisalduse suurenemine ≥ 2 korda üle normväärtuse ülempiiri või aktiivne maksahaigus, siis katkestage ravi Lojuxtaga ja suunake patsient täiendavateks uuringuteks maksahaiguste spetsialisti juurde.

Ravi taasalustamist võib kaaluda üksnes juhul, kui ravist oodatav kasulikkus kaalub üles võimalikud maksahaigusega seotud riskid.

Maksasteatoos ja progresseeruva maksahaiguse risk

Lomitapiidi toimemehhanismist tulenevalt tekkis enamikul ravitud patsientidest maksa rasvasisalduse suurenemine. Avatud III faasi uuringus tekkis tuumamagnetresonantsspektroskoopilise (MRS) uuringu alusel 18 homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendil 23-st maksasteatoos (maksa rasvasisaldus > 5,56%) (vt lõik 5.1). Maksa rasvasisalduse absoluutse suurenemise mediaanväärtus oli MRS-uuringu kohaselt 6% nii pärast 26-nädalast kui ka 78-nädalast ravi (lähtetaseme väärtus 1%). Maksasteatoos on progresseeruva maksahaiguse, sealhulgas steatohepatiidi ja maksatsirroosi riskitegur. Lomitapiid-raviga kaasneva maksasteatoosi pikaajalised tagajärjed ei ole teada. Kliinilised andmed näitavad, et rasva akumuleerumine maksa on pärast ravi lõpetamist Lojuxtaga pöörduv, samas ei ole selge, kas sellest tingitud histoloogilised muutused jäävad püsima või mitte, eelkõige pikaajalisel kasutamisel.

Progresseeruva maksahaiguse tunnuste jälgimine

Enne ravi alustamist ja seejärel kord aastas tuleb patsiente regulaarselt kontrollida steatohepatiidi/fibroosi esinemise suhtes, kasutades järgmisi pilt- ja biomarkerite uuringuid:

- kudede elastsuse uuringud, näiteks fibroskaneerimine, akustiline kiirgusjõu impulss (*acoustic radiation force impulse*, ARFI) või magnetresonantselastograafia
- gamma-GT ja seerumi albumiinisalduse määramine, et kindlaks teha võimalik maksakahjustus
- vähemalt üks marker järgmistest kategooriatest:
 - kõrgtundlik C-reaktiivne valk (hs-CRP), erütrotsüütide settimisea (ESR), CK-18 fragment, NashTest (maksapõletik)
 - täiendatud maksafibroosi (ELF) paneel, fibromeeter, ASAT/ALAT suhe, Fib-4 skoor, Fibrotest (maksafibroos)

Nende testide tegemine ja tõlgendamine eeldab raviarsti ja maksaspetsialisti koostööd. Patsientidel, kelle testitulemused viitavad steatohepatiidile või fibroosile, tuleb kaaluda maksabiopsiat.

Kui patsiendil on tegemist biopsiauringul kinnitatud steatohepatiidi või fibroosiga, siis tuleb uuesti hinnata ravi kasulikkuse ja riski suhet ning vajaduse korral ravi katkestada.

Dehüdratsioon

Turuletulekujärgelt on lomitapiidiga ravitavatel patsientidel teatatud dehüdratsiooni tekkimisest ja patsientide hospitaliseerimisest. Lomitapiidiga ravitavaid patsiente tuleb teavitada potentsiaalsest dehüdratsiooni riskist seoses seedetraktis avalduvate kõrvaltoimetega ja ettevaatusabinõudest, kuidas vältida vedelikupuudust.

CYP3A4 inhibiitorite samaaegne kasutamine

Lomitapiid on CYP3A4 ensüümi substraat. CYP3A4 inhibiitorid suurendavad lomitapiidi plasmataset, kusjuures tugevad inhibiitorid suurendavad plasmataset umbes 27 korda. Mõõdukate ja tugevate CYP3A3 inhibiitorite kasutamine koos Lojuxtaga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Lomitapiidi kliinilistes uuringutes tekkis ühel homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendil mõne päeva jooksul pärast samaaegse ravi alustamist tugeva CYP3A4 inhibiitori klaritromüsiiniga aminotransferaaside sisalduse oluline suurenemine (ALAT 24 korda üle normväärtuse ülempiiri ja

ASAT 13 korda üle normväärtuse ülempiiri). Kui ravi mõõduka tugevusega või tugeva CYP3A4 inhibiitoriga on hädavajalik, siis tuleb Lojuxta manustamine ravikuuri ajaks katkestada.

Nõrgad CYP3A4 inhibiitorid suurendavad samaaegsel kasutamisel eeldatavalt lomitapiidi plasmataset. Lojuxta manustamisel koos atorvastatiiniga tuleb kas jätta selle ja Lojuxta annuse vahele 12 tundi või vähendada Lojuxta annust poole võrra (vt lõik 4.2). Lojuxta samaaegsel kasutamisel muu nõrga CYP3A4 inhibiitoriga tuleb jätta selle ja Lojuxta annuse vahele 12 tundi.

CYP3A4 indutseerijate samaaegne kasutamine

CYP3A4 indutseerivad ravimid suurendavad tõenäoliselt lomitapiidi metabolismi kiirust ja ulatust. CYP3A4 indutseerijate toime on ajast sõltuv ja nende maksimaalse toime saabumiseni võib kuluda ravi alustamisest vähemalt 2 nädalat. Täpselt samamoodi kaob ka CYP3A4 induktsioon pärast ravi lõpetamist minimaalselt 2 nädala jooksul.

CYP3A4 indutseerija samaaegne manustamine nõrgendab arvatavasti lomitapiidi toimet. Mõju ravi efektiivsusele tõenäoliselt varieerub. CYP3A4 indutseerijate (nt aminoglutetimiid, naftsilliin, mittenukleosiidse pöördtranskriptsiooni inhibiitorid, fenobarbitaal, rifampitsiin, karbamasepiin, pioglitasoon, glükokortikoidid, modafiniil ja fenütoin) samaaegsel kasutamisel koos Lojuxtaga tuleb arvestada ravi efektiivsust mõjutava ravimite koostoime võimalusega. Naistepuna preparaatide kasutamist tuleb ravi ajal Lojuxtaga vältida.

CYP3A4 indutseerija eeldatavalt pikaajalisel samaaegsel kasutamisel tuleb sagedamini kontrollida vere LDL-kolesterooli sisaldust ja kaaluda Lojuxta annuse suurendamist, et tagada soovitava ravitoime püsimine. Ravi lõpetamisel CYP3A4 indutseerijaga tuleb arvestada lomitapiidi plasmataseme suurenemise võimalusega ja vajaduse korral kaaluda Lojuxta annuse vähendamist.

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (statiinide) samaaegne kasutamine

Lomitapiid suurendab statiinide plasmakontsentratsiooni. Patsiente, kellel kasutatakse Lojuxtat täiendava ravina statiini kõrval, tuleb jälgida kõrvaltoimete suhtes, mis on seotud statiinide suurte annuste kasutamisega. Statiinid võivad aeg-ajalt põhjustada müopaatiat. Harvadel juhtudel võib müopaatia avalduda rabdomüolüüsina koos müoglobinuuriast tingitud ägeda neerupuudulikkusega või ilma ja võib lõppeda surmaga. Kõiki patsiente, kellel kasutatakse lomitapiidi lisaks statiinile, tuleb teavitada võimalikust suuremast müopaatia riskist ja paluda neil kohe teatada mis tahes ebaselge põhjusega lihasvalust, lihashellusest või lihasnõrkusest. Koos Lojuxtaga ei tohi kasutada simvastatiini > 40 mg annuseid (vt lõik 4.3).

Greipfruudimahl

Ravi ajal Lojuxtaga tuleb greipfruudimahl menüüst välja jätta.

Supraterapeutilise või subterapeutilise antikoagulatsiooni risk kumariinipõhiste antikoagulantide kasutamisel

Lomitapiid suurendab varfariini plasmakontsentratsiooni. Lojuxta annuse suurendamine võib kaasa tuua antikoagulatsiooni tugevnemise ja Lojuxta annuse vähendamine antikoagulatsiooni nõrgenemise. Raskused terapeutiliste INR-väärtuste säilitamisel olid põhjuseks, miks üks viiest samal ajal varfariini kasutanud patsiendist katkestas III faasi uuringus osalemise enne tähtaja lõppu. Samal ajal varfariinravi saavatel patsientidel tuleb regulaarselt jälgida INR-väärtusi, eriti pärast Lojuxta annuse muutmist. Varfariini annust tuleb kohandada kliinilise vajaduse järgi.

Alkoholi tarvitamine

Alkohol võib suurendada maksa rasvasisaldust ja esile kutsuda maksakahjustuse või seda süvendada. III faasi kliinilises uuringus tunnistasid kolm patsienti neljast, kellel täheldati ALAT sisalduse

suurenemist > 5 korda üle normväärtuse ülempiiri, uuringuplaanis lubatud suuremate alkoholikoguste tarvitamist. Alkoholi tarvitamine ravi ajal lomitapiidiga ei ole soovitatav.

Hepatotoksilised ained

Lojuxta kasutamisel koos teiste ravimitega, mis teadaolevalt võivad põhjustada hepatotoksilisust, nagu isotretinoiin, amiodaroon, atsetaminofeen (> 4 g ööpäevas $\geq$ 3 päeva nädalas), metotreksaat, tetratsükliinid ja tamoksifeen, tuleb olla ettevaatlik. Lomitapiidi ja teiste hepatotoksiliste ravimite samaaegse manustamise toimed ei ole teada. Vajalik võib olla sagedam maksafunktsiooni testide jälgimine.

Rasvlahustuvate vitamiinide ja seerumi rasvhapete imendumise vähenemine

Tulenevalt toimemehhanismist peensooles võib lomitapiid vähendada rasvlahustuvate toitainete imendumist. III faasi kliinilises uuringus manustati patsientidele iga päev toidulisandeid, mis sisaldasid E-vitamiini, linoolhapet, ALA-d, EPA-d ja DHA-d. Nimetatud uuringus vähenesid E-vitamiini, ALA, linoolhappe, EPA, DHA ja arahhidoonhappe mediaantasemed uuringu 26. nädalaks võrreldes lähtetasemega, aga jäid siiski normväärtuse alampiirist kõrgemaks. Vähenemisega seotud kliinilisi tagajärgi ei täheldatud kuni 78-nädalase lomitapiidravi korral. Lojuxtaga ravitavad patsiendid peavad iga päev kasutama toidulisandeid, mis sisaldavad 400 RÜ E-vitamiini ning ligikaudu 200 mg linoolhapet, 210 mg ALA-d, 110 mg EPA-d ja 80 mg DHA-d.

Täiendavad ettevaatusabinõud fertiilses eas naistel

Enne ravi alustamist tuleb fertiilses eas naisi nõustada tõhusate rasestumisvastaste meetodite kasutamise osas ja alustada nende kasutamist. Östrogeenipõhiseid suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavaid patsiente tuleb teavitada, et kõhulahtisuse ja/või oksendamise korral (vt lõik 4.5) võib nende rasestumisvastane efektiivsus kaduda. Östrogeeni sisaldavad suukaudsed rasestumisvastased vahendid on nõrga toimega CYP3A4 inhibiitorid (vt lõik 4.2).

Rasestumise korral peavad patsiendid kohe ühendust võtma oma arstiga ja lõpetama Lojuxta kasutamise (vt lõik 4.6).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Laktoos

Lojuxta sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoosi talumatusega, laktaasi puudulikkusega või glükoos-galaktoos malabsorptsiooniga patsiendid, ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toimed lomitapiidile ja muud koostoimed

Tabel 2. Lojuxta koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravim	Toime lomitapiidisisaldusele	Soovitused Lojuxta samaaegse kasutamise kohta
CYP3A4 inhibiitorid	<u>Tugevad ja mõõdukad inhibiitorid</u> 60 mg lomitapiidi samaaegsel manustamisel koos CYP3A4 tugeva inhibiitori ketokonasooliga annuses 200 mg kaks korda ööpäevas suurenes lomitapiidi kõveraallene pindala (AUC) umbes 27 korda ja C_{max} suurenes umbes 15 korda. Mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite ja lomitapiidi vahelisi koostoimeid ei ole uuritud. Mõõdukatel CYP3A4 inhibiitoritel on eeldatavasti oluline mõju lomitapiidi farmakokineetikale. CYP3A4 tugeva inhibiitori ketokonasooli ja CYP3A4 mudelravimi midasolaamiga tehtud uuringu andmete alusel suurendab mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite samaaegne kasutamine lomitapiidi plasmataaset hinnanguliselt 4...10 korda.	<u>Tugevad ja mõõdukad inhibiitorid</u> Mõõdukate või tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegne kasutamine Lojuxtaga on vastunäidustatud. Kui ravi seenevastaste asoolide (nt itrakonasool, flukonasool, ketokonasool, vorikonasool, posakonasool), antiarütmikum dronedarooni, makroliidantibiootikumide (nt erütromütsiin või klaritromütsiin), ketoliidantibiootikumide (nt telitromütsiin), HIV proteaasi inhibiitorite, kaltsiumikanali blokaatorite diltiaseemi ja verapamiiliga on hädavajalik, siis tuleb Lojuxta manustamine ravikuuri ajaks katkestada (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Greipfruudimahl on CYP3A4 mõõduka tugevusega inhibiitor, mis tõenäoliselt suurendab olulisel määral lomitapiidi plasmataaset. Lojuxtat kasutavad patsiendid peavad vältima greipfruudimahla tarbimist.
	<u>Nõrgad inhibiitorid</u> Nõrkade CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel kasutamisel lomitapiidi kontsentratsioon eeldatavalt suureneb. Lomitapiidi 20 mg annuse manustamisel samaaegselt atorvastatiiniga, mis on nõrk CYP3A4 inhibiitor, suurenesid lomitapiidi AUC ja C_{max} ligikaudu kahekordselt. Lomitapiidi ja atorvastatiini annuse vahele 12 tunni jätmisel lomitapiidi kontsentratsiooni kliiniliselt olulist tõusu ei täheldatud. Lomitapiidi 20 mg annuse manustamisel samaaegselt nõrga CYP3A4 inhibiitori, etüüülöstradiooli/norgestimaadiga või annuste vahele 12 tunni jätmisel lomitapiidi kontsentratsiooni	<u>Nõrgad inhibiitorid</u> Samaaegsel kasutamisel atorvastatiiniga tuleb jätta selle ja Lojuxta annuse vahele 12 tundi või Lojuxta annust poole võrra vähendada (vt lõik 4.2). Lojuxta ja muu samaaegselt kasutatava nõrga CYP3A4 inhibiitori annuste vahele tuleb jätta 12 tundi. Nõrgad CYP3A4 inhibiitorid on näiteks alprasolaam, amiodaroon, amlodipiin, atorvastatiin, asitromütsiin, bikalutamiid, tsilostasool, tsimetidiin, tsüklosporiin, klotrimasool, fluoksetiin, fluvoksamiin, fosaprepitant, hõlmikpuu, koldjuur, isoniasiid, ivakaftoor, latsidipiin, lapatiniib, linagliptiin, nilotiniib, östrogeeni sisaldavad suukaudsed rasestumisvastased ravimid, pasopaniib, piparmündiõli, propiveriin, ranitidiin, ranolasiin, roksitromütsiin, mõruapelsinid,

Ravim	Toime lomitapiidisaldusele	Soovitused Lojuxta samaaegse kasutamise kohta
	kliiniliselt olulist tõusu ei täheldatud.	takroliimus, tikagreloor ja tolvaptaan. See loetelu ei ole ammendav ja arstid peavad enne Lojuxta väljakirjutamist tutvuma võimaliku CYP3A4 vahendatud koostoime kindlakstegemiseks patsiendi kasutatavate ravimite omaduste kokkuvõttega. Mitme nõrga CYP3A4 inhibiitori samaaegset kasutamist koos Lojuxtaga ei ole uuritud, aga arvatav toime lomitapiidi kontsentratsioonile on suurem kui antud ravimite eraldi kasutamisel koos lomitapiidiga. Kui Lojuxtaga samal ajal manustatakse rohkem kui ühte nõrka CYP3A4 inhibiitorit, tuleb olla veelgi ettevaatlikum.
CYP3A4 indutseerijad	CYP3A4 indutseerivad ravimid suurendavad tõenäoliselt lomitapiidi metabolismi kiirust ja ulatust. Seetõttu nõrgeneb arvatavasti lomitapiidi toime. Mõju ravi efektiivsusele on tõenäoliselt varieeruv.	CYP3A4 indutseerijate (nt aminoglutetimiid, naftsilliin, mittenukleosiidse pöördtranskriptsiooni inhibiitorid, fenobarbitaal, rifampitsiin, karbamasepiin, pioglitason, naistepuna, glükokortikoidid, modafiniil ja fenütoin) samaaegsel kasutamisel Lojuxtaga tuleb arvestada ravi efektiivsust mõjutava ravimite koostoime võimalusega. Kui CYP3A4 indutseerijat kasutatakse pikka aega, siis on soovitatav sagedamini kontrollida vere LDL-kolesterooli sisaldust ja kaaluda Lojuxta annuse suurendamist, et tagada soovitava ravitoime püsimine.
Sapphapete sekvestrandid	Lomitapiidi koostoimeid sapphapete sekvestrantidega (vaigud, nt kolesvelaam ja kolestüramiin) ei ole uuritud.	Et sapphapete sekvestrandid võivad vähendada suukaudselt manustatud ravimite imendumist, tuleb sapphapete sekvestrante võtta vähemalt 4 tundi enne või 4 tundi pärast Lojuxta manustamist.

Lomitapiidi toimed teistele ravimitele

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (statiinid)

Lomitapiid suurendab statiinide plasmakontsentratsiooni. Lomitapiidi 60 mg annuse manustamisel püsikontsentratsioonil enne 40 mg simvastatiini manustamist suurenesid simvastatiinhappe AUC ja C_{max} vastavalt 68% ja 57%. Kui 60 mg lomitapiidi manustati püsikontsentratsioonil enne 20 mg atorvastatiini manustamist, suurenesid atorvastatiinhappe AUC ja C_{max} vastavalt 52% ja 63%. Kui 60 mg lomitapiidi manustati püsikontsentratsioonil enne 20 mg rosuvastatiini manustamist, suurenes rosuvastatiini T_{max} 1 tunnilt 4 tunniks, AUC suurenes 32% ja C_{max} jäi muutumatuks. Müoopaatia

tekkerisk simvastatiini kasutamisel on annusest sõltuv. Lojuxta kasutamine patsientidel, kes saavad ravi simvastatiini suurte annustega (> 40 mg), on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Kumariini tüüpi antikoagulandid

Kui 60 mg lomitapiidi manustati püsikontsentratsioonil 6 päeva pärast 10 mg varfariini manustamist, suurenes INR-väärtus 1,26 korda. R(+) ja S(–) varfariini AUC väärtused suurenesid vastavalt 25% ja 30%. R(+) ja S(–) varfariini C_{max} suurenes vastavalt 14% ja 15%. Patsientidel, kes kasutavad samal ajal kumariini tüüpi antikoagulante (nagu varfariin) ja Lojuxtat, tuleb enne ravi algust määrata INR-väärtus, seda regulaarselt jälgida ning vajaduse korral kohandada kumariinide annust kliinilise vajaduse järgi (vt lõik 4.4).

Fenofibraat, niatsiin ja esetimiib

Kui lomitapiidi manustati püsikontsentratsioonil enne 145 mg mikroniseeritud fenofibraadi, 1000 mg niatsiini (toimeainet prolungeeritult vabastav ravimvorm) või 10 mg esetimiibi manustamist, ei täheldatud kliiniliselt olulist mõju antud ravimite kontsentratsioonidele. Annuse kohandamine samaaegsel manustamisel koos Lojuxtaga ei ole vajalik.

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid

50 mg lomitapiidi manustamisel püsikontsentratsioonil koos östrogeenipõhise rasestumisvastase vahendiga ei täheldatud kliiniliselt ega statistiliselt olulist mõju suukaudse rasestumisvastase vahendi (etünnüülöstradiool ja 17-deatsetüülnorgestimaat, norgestimaadi metaboliit) farmakokineetikale. Lomitapiid ei mõjuta ilmselt otseselt östrogeenipõhiste rasestumisvastaste vahendite efektiivsust, samas võivad kõhulahtisus ja/või oksendamine vähendada antud hormooni imendumist. Pikaajalise või raske kõhulahtisuse ja/või oksendamise korral, mis vältab üle 2 päeva, tuleb 7 päeva vältel pärast sümptomite möödumist kasutada rasestumisvastaseid lisameetodeid.

P-gp substraadid

Lomitapiid pärssib *in vitro* P-gp aktiivsust ja võib suurendada P-gp substraatide imendumist. Lojuxta samaaegne manustamine koos P-gp substraatidega (nagu aliskireen, ambrisentaan, kolhitsiin, dabigatraanetekсилаат, digoksiin, everoliimus, feksofenadiin, imatiniib, lapatiniib, maravirok, nilotiniib, posakonasool, ranolasiin, saksagliptiin, siroliimus, sitagliptiin, talinolool, tolvaptaan, topotekaan) võib suurendada P-gp substraatide imendumist. Samaaegsel manustamisel koos Lojuxtaga tuleb kaaluda P-gp substraadi annuse vähendamist.

Koostoimete in vitro hindamine

Lomitapiid inhibeerib CYP3A4. Lomitapiid ei indutseeri CYP ensüüme 1A2, 3A4 ega 2B6 ega inhibeeri CYP ensüüme 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ega 2E1. Lomitapiid ei ole P-gp substraat, aga inhibeerib P-gp-d. Lomitapiid ei pärsi rinnavähi resistentusvalku (BCRP).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kasutamine fertiilses eas naistel

Enne ravi alustamist fertiilses eas naistel tuleb välistada raseduse võimalus, nõustada naisi tõhusate rasestumisvastaste meetodite osas ja alustada mõne tõhusa rasestumisvastase meetodi kasutamist. Östrogeenil põhinevaid suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavaid naisi tuleb teavitada võimalikust rasestumisvastase efektiivsuse kadumisest kõhulahtisuse ja/või oksendamise korral. Kuni sümptomite kadumiseni tuleb kasutada rasestumisvastaseid lisameetodeid (vt lõik 4.5).

Rasedus

Lojuxta on raseduse korral vastunäidustatud. Kasutamise kohta rasedatel puuduvad usaldusväärsed andmed. Loomuuringud on näidanud arengutoksilisust (teratogeensus ja embrüotoksilisus, vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele ei ole teada.

Imetamine

Ei ole teada, kas lomitapiid eritub inimese rinnapiima. Arvestades kõrvalnähtude tekkevõimalust lomitapiidiga tehtud loomuuuringute põhjal (vt lõik 5.3), tuleb otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine või lomitapiidi kasutamine sõltuvalt ravimi tähtsusest emale.

Fertiilsus

Isas- ja emasrottidel, kellele manustati lomitapiidi annuses, mis tingis süsteemse ekspositsiooni (hinnanguliselt 4...5 korda suurem kui inimestel maksimaalselt soovitatav annus), ei täheldatud toimeid viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lojuxta mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige raskemad kõrvaltoimed ravi ajal olid maksa aminotransferaaside sisalduse normist kõrvalekalded (vt lõik 4.4).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid seotud seedetraktiga. Seedetraktiga seotud kõrvaltoimeid täheldati III faasi uuringus 27 patsiendil (93%) 29-st. Kõhulahtisus esines 79%-l, iiveldus 65%-l, düspepsia 38%-l ja oksendamine 34%-l patsientidest. Ülejäänud kõrvaltoimed, millest teavitas vähemalt 20% patsientidest, olid kõhuvalu, ebamugavustunne kõhus, kõhu paisumine, kõhukinnisus ja kõhupuhitus. Seedetraktiga seotud kõrvaltoimed tekkisid sagedamini annuse suurendamise faasis ja vähenesid pärast maksimaalse talutava lomitapiidi annuse saavutamist.

Raskeid seedetraktiga seotud kõrvaltoimeid täheldati III faasi uuringus 6 patsiendil (21%) 29-st, kusjuures kõige sagedamad olid kõhulahtisus (4 patsienti, 14%), oksendamine (3 patsienti, 10%) ja kõhuvalu, kõhu paisumine ja/või ebamugavustunne kõhus (2 patsienti, 7%). Seedetraktiga seotud kõrvaltoimed olid osaliselt uuringu ennetähtaegse katkestamise põhjuseks 4 (14%) patsiendil.

Kõige sagedasemad seedetraktiga seotud rasked kõrvaltoimed olid kõhulahtisus (4 patsienti, 14%), oksendamine (3 patsienti, 10%) ning kõhu paisumine ja ALAT sisalduse suurenemine (kumbki 2 patsienti, 7%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on allpool loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi, alates kõige sagedamatest. Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabelis 3 on esitatud kõik kõrvaltoimed, millest teavitati 35 patsiendil II faasi uuringus UP1001 ja III faasi uuringus UP1002/AEGR-733-005 või selle jätku-uuringus ARGR-733-012.

Tabel 3. Kõrvaltoimete esinemissagedus homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Gastroenteriit
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu vähenemine
	Teadmata	Dehüdratsioon
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus, peavalu, migreen
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, ebamugavustunne kõhus, düspepsia, kõhuvalu, ülakõhuvalu, kõhupuhitus, kõhu paisumine, kõhukinnisus
	Sage	Gastriit, rektaalne tenesmus, aerofaagia, roojapakitsus, rõhitsemine, sage roojamine, mao laienemine, maohäire, gastroösofageaalne reflukshaigus, hemorroidide verejooks, regurgitatsioon
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Maksasteatoos, hepatotoksilisus, hepatomegalia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Ekhümoos, paapul, erütematoosne lööve, ksantoom
	Teadmata	Alopeetsia
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Teadmata	Müalgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Jõuetus
Uuringud	Väga sage	Alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine, aspartaaminotransferaasi sisalduse suurenemine, kehakaalu langus
	Sage	Rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) väärtuse suurenemine, vere aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine, vere kaaliumisisalduse vähenemine, karoteenisalduse vähenemine, INR-väärtuse normist kõrvalekalle, maksafunktsiooni testide normist kõrvalekalle, protrombiiniaja pikenemine, transaminaaside sisalduse suurenemine, E-vitamiini sisalduse vähenemine, K-vitamiini sisalduse vähenemine

Tabel 4 kajastab kõiki kõrvaltoimeid suurenenud vere LDL-kolesterooli sisaldusega patsientidel (N = 462), kes said II faasi uuringus lomitapiidi monoteraapiat (N = 291).

Tabel 4. Kõrvaltoimete esinemissagedus suurenenud vere LDL-kolesterooli sisaldusega patsientidel

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Gastroenteriit, seedetrakti infektsioon, gripp, nasofarüüngiit, sinusiit
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Aneemia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Söögiisu vähenemine
	Aeg-ajalt	Dehüdratsioon, söögiisu suurenemine
Närvisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Paresteesia, somnolentsus
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Silma turse
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Peapööritus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Neelukahjustus, ülemiste hingamisteede kõha sündroom
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus, iiveldus, kõhupuhitus
	Sage	Ülakõhuvalu, kõhu paisumine, kõhuvalu, oksendamine, ebamugavustunne kõhus, düspepsia, röhitised, alakõhuvalu, sage roojamine
	Aeg-ajalt	Suukuivus, kõva konsistentsiga väljaheide, gastroösofageaalne reflukshaigus, kõhu hellus, ebamugavustunne epigastriumis, mao laienemine, veriokse, seedetrakti alaosa verejooks, reflüksösofagiit
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Hepatomegalia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Villid, naha kuivus, hüperhidroos
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Lihasspasmid
	Aeg-ajalt	Liigesvalu, lihasvalu, jäsemevalu, liigeseturse, lihastõmbused
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Hematuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Jõuetus, asteenia
	Aeg-ajalt	Valu rindkeres, külmavärinad, kiire täiskõhutunde tekkimine, kõnnaku häire, halb enesetunne, püreeksia
Uuringud	Sage	Alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine, aspartaaminotransferaasi sisalduse suurenemine, maksaensüümide sisalduse suurenemine, maksafunktsiooni testide väärtuste normist kõrvalekalde, neutrofiilide arvu vähenemine, vere valgeliblede arvu vähenemine
	Aeg-ajalt	Kehakaalu langus, vere bilirubiinisalduse suurenemine, gamma-glutamüültransferaasi sisalduse suurenemine, neutrofiilide arvu protsentuaalne suurenemine, proteinuuria, protrombiiniaja pikenemine, kopsufunktsiooni normist kõrvalekalle, vere valgeliblede arvu suurenemine

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise spetsiifiline ravi puudub. Üleannustamise korral tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja rakendada vajadusel toetavaid meetmeid. Tuleb jälgida maksafunktsiooni näitajaid. Hemodialüüsiga ei saavutata tõenäoliselt soovitud kasu, kuna lomitapiid on tugevalt valkudega seonduv. Närilised talusid hästi lomitapiidi ühekordseid suukaudseid annuseid, mis ületasid maksimaalse soovitatava annuse inimesel (1 mg/kg kehakaalu kohta) ≥ 600 korda. Maksimaalne annus, mis kliinilistes uuringutes inimestele manustati, oli 200 mg ühekordse annusena. Nimetatud annus ei põhjustanud mingeid soovimatuid toimeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: lipiidisisaldust muutvad ained, teised lipiidisisaldust muutvad ained, ATC-kood: C10AX12

Toimemehhanism

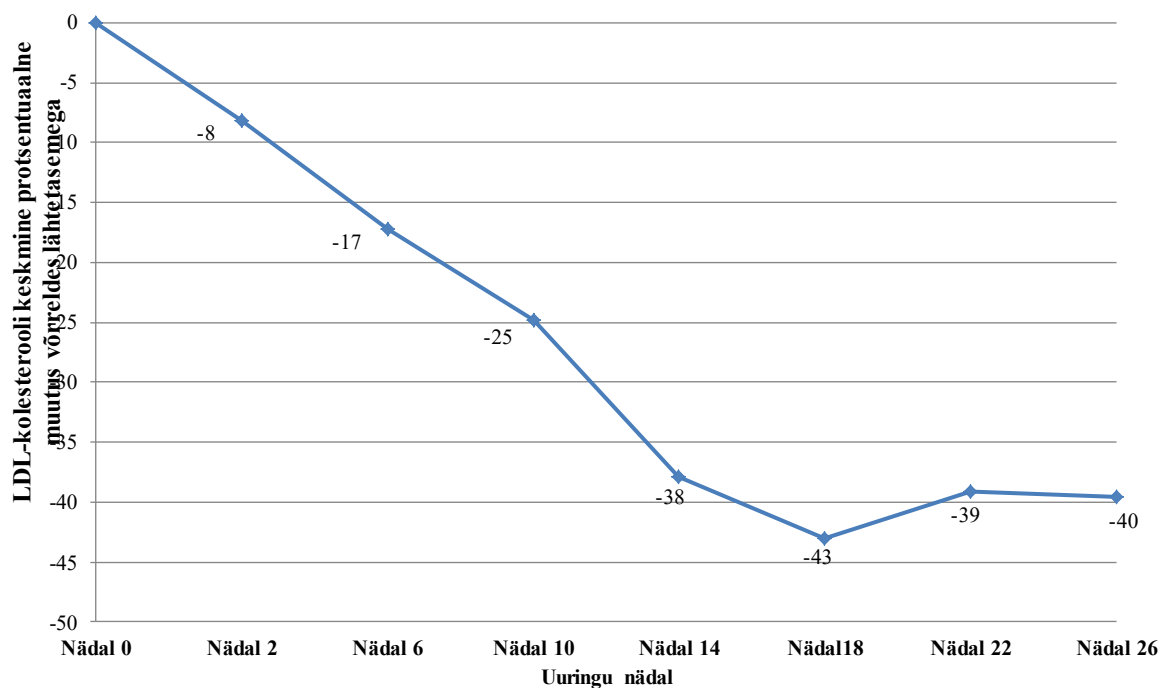
Lomitapiid on mikrosomaalse ülekandevalgu (*microsomal transfer protein*, MTP) selektiivne inhibiitor; see on intratsellulaarne lipiidide ülekandevalk, mida leidub endoplasmaatilise retiikulumi valendikus ning mis seob ja transpordib individuaalseid lipiidmolekule läbi membraanide. Mikrosomaalne ülekandevalk etendab tähtsat osa apoB-d sisaldavate lipoproteiinide loomisel maksas ja sooltes. Mikrosomaalse ülekandevalgu pärssimine vähendab lipoproteiinide sekretsiooni ja lipoproteiine sisaldavate lipiidide, näiteks kolesterooli ja triglütseriidide kontsentratsiooni veres.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Lomitapiidi efektiivsust ja ohutust samaaegsel manustamisel rasvavaese dieedi ja teiste vere lipiidisisaldust vähendavate ravimitega hinnati homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga täiskasvanud patsientidel ühe uuringurühmaga avatud uuringus (UP1002/AEGR-733-005). Patsiendid pidid kuus kuud enne lähtetaseme visiiti kuni vähemalt 26. nädalani jätkama rasvavaese dieedi (rasvadest saadakse $< 20\%$ ööpäevastest kaloritest) ja senise vere lipiidisisaldust vähendava raviga, sealhulgas afereesiga, kui seda kasutati. Lomitapiidi annust suurendati alates 5 mg-st kuni individuaalse maksimaalse talutava annuseni, aga mitte rohkem kui 60 mg ööpäevas. Pärast 26. nädalat jätkasid patsiendid lomitapiidi kasutamist, et teha kindlaks pikaajalise ravi toime, kusjuures oli lubatud muuta teisi samaaegselt kasutatavaid vere lipiidisisaldust vähendavaid ravimeid. Kogu raviperioodi kestus uuringus oli 78 nädalat.

Uuringus osales kokku 29 patsienti, kellest 23 lõpetasid 78-nädalase uuringu. Uuringus osales 16 meest (55%) ja 13 naist (45%) keskmise vanusega 30,7 aastat (vahemik 18...55 aastat). Lomitapiidi keskmine annus 26. nädalal oli 45 mg ja 78. nädalal 40 mg. 26. nädalal oli LDL-kolesterooli sisalduse keskmine protsentuaalne muutus võrreldes lähtetaseme LDL-kolesterooli väärtusega ravikavatsuslikus (ITT) populatsioonis -40% ($p < 0,001$). Joonisel 1 on esitatud LDL-kolesterooli sisalduse keskmised protsentuaalsed muutused lähtetasemest 26. nädalani, kasutades viimase olemasoleva väärtuse ülekandmist vaatlusandmete puudumisel (*last observation carried forward*, LOCF).

Joonis 1. LDL-kolesterooli sisalduse keskmine protsentuaalne muutus lähtetasemest 26. nädalani põhilises efektiivsusuuringus UP1002/AEGR-733-005 (uuringu esmane tulemusnäitaja), kasutades LOCFi (N = 29)



Tabelis 5 on esitatud vere lipiidi- ja lipoproteiinisalduse muutused lomitapiidiravi korral 26. ja 78. nädalal.

Tabel 5. Vere lipiidisisalduse absoluutsed ja protsentuaalsed muutused võrreldes lähtetasemega 26. ja 78. nädalal (põhiline efektiivsusuuring UP1002/AEGR-733-005)

Parameeter (ühikud)	Lähtetase	26. nädal/LOCF (N = 29)			78. nädal (N = 23)		
	Keskmine (SD)	Keskmine (SD)	% muutus	p-väärtus ^b	Keskmine (SD)	% muutus	p-väärtus ^b
LDL-kolesterool, otsene (mg/dl)	336 (114)	190 (104)	-40	< 0,001	210 (132)	-38	< 0,001
Üldkolesterool (mg/dl)	430 (135)	258 (118)	-36	< 0,001	281 (149)	-35	< 0,001
Apolipoproteiin B (apo B) (mg/dl)	259 (80)	148 (74)	-39	< 0,001	151 (89)	-43	< 0,001
Triglütseriidid (TG) (mg/dl) ^a	92	57	-45	0,009	59	-42	0,012
Mitte suure tihedusega lipoproteiini kolesterool (mitte-HDL-kolesterool) (mg/dl)	386 (132)	217 (113)	-40	< 0,001	239 (146)	-39	< 0,001
Väga väikese tihedusega lipoproteiini kolesterool (VLDL-kolesterool) (mg/dl)	21 (10)	13 (9)	-29	0,012	16 (15)	-31	0,013
Lipoproteiin (a) (Lp(a)) (nmol/l) ^a	66	61	-13	0,094	72	-4	< 0,842
Suure tihedusega lipoproteiini kolesterool (HDL-kolesterool) (mg/dl)	44 (11)	41 (13)	-7	0,072	43 (12)	-4,6	0,246

^a TG ja Lp(a) kohta on esitatud mediaanväärtus. p-väärtus põhineb keskmisel protsentuaalsel muutusel.

^b Keskmise muutuse p-väärtus võrreldes lähtetasemega põhineb paariviisilisel t-testil.

Nii 26. nädalal kui ka 78. nädalal täheldati LDL-kolesterooli, üldkolesterooli, apo B, TG, mitte-HDL-kolesterooli, VLDL-kolesterooli sisalduse olulist vähenemist ning muutusi HDL-kolesterooli sisalduses, mis avaldus väiksema väärtuse trendina 26. nädalal ja tõusis 78. nädalaks lähteväärtuse tasemele.

Lojuxta toime kardiovaskulaarsele haigestumusele ja suremusele ei ole kindlaks tehtud.

Uuringu lähtetasemel kasutas statiine 93%, esetimiibi 76%, niatsiini 10% ja sapphapete sekvestrante 3% patsientidest ning 62% said afereesravi. 15 patsiendil 23-st (65%) oli 78. nädalaks vere lipiidisisaldust vähendavat ravi vähendatud, sealhulgas plaanitud ja plaanimata annuse vähendamised / ravikatkestused. Afereesravi oli lõpetatud 3 patsiendil 13-st, kes said seda 26. nädalal. Afereesravi sagedust oli vähendatud 3 patsiendil, kellel kõigil püsis kuni 78. nädalani madal vere LDL-kolesterooli väärtus. Vere lipiidisisaldust vähendava baasravi, sh afereesravi vähendamise kliiniline kasulikkus ei ole selge.

Kokku 23 patsiendist, kes osalesid uuringus kuni 78. nädalani, vähenes 19-l (83%) vere LDL-kolesterooli sisaldus $\geq 25\%$ ning antud ajapunktis oli 8 patsiendil (35%) LDL-kolesterooli sisaldus < 100 mg/dl ja 1 patsiendil < 70 mg/dl.

Antud uuringus täheldati 10 patsiendil ASAT ja/või ALAT sisalduse suurenemist > 3 korra üle normväärtuse ülempiiri (vt tabel 6).

Tabel 6. Suurimad maksafunktsiooni testide kõrvalekalded pärast esimese annuse manustamist (põhiline efektiivsusuuring UP1002/AEGR-733-005)

Parameeter/kõrvalekalle	N (%)
ALAT	
Uuritud patsientide arv	29
> 3 kuni ≤ 5 korda üle normväärtuse ülempiiri	6 (20,7)
> 5 kuni ≤ 10 korda üle normväärtuse ülempiiri	3 (10,3)
> 10 kuni ≤ 20 korda üle normväärtuse ülempiiri	1 (3,4)
> 20 korda üle normväärtuse ülempiiri	0
ASAT	
Uuritud patsientide arv	29
> 3 kuni ≤ 5 korda üle normväärtuse ülempiiri	5 (17,2)
> 5 kuni ≤ 10 korda üle normväärtuse ülempiiri	1 (3,4)
> 10 kuni ≤ 20 korda üle normväärtuse ülempiiri	0
> 20 korda üle normväärtuse ülempiiri	0

ALAT ja/või ASAT sisalduse suurenemisel > 5 korda üle normväärtuse ülempiiri vähendati lomitapiidi annust või katkestati ajutiselt lomitapiidi manustamine ning kõik patsiendid olid võimelised uuringuravi jätkama. Üldbilirubiini või aluselise fosfataasi kliiniliselt olulist suurenemist ei täheldatud. Kliinilises uuringus mõõdeti kõigil uuringusse sobivatel patsientidel prospektiivselt MRS-uuringuga maksa rasvasisaldust (vt tabel 7). Andmed isikute kohta, kellel tehti pärast lomitapiidravi lõpetamist korduvad mõõtmised, näitavad, et rasva kogunemine maksa on pöörduv, samas ei ole selge, kas kaasnevad histoloogilised muutused on püsivad või mitte.

Tabel 7. Maksa rasvasisalduse protsendi maksimaalsed muutused (põhiline efektiivsusuuring UP1002/AEGR-733-005)

Maksa rasvasisalduse protsendi maksimaalne absoluutne suurenemine	Efektiivsuse hindamise faas 0...26. nädal N (%)	Ohutuse hindamise faas 26.....78. nädal N (%)	Kogu uuring 0...78. nädal N (%)
Hinnatavate patsientide arv	22	22	23
≤ 5%	9 (41)	6 (27)	5 (22)
> 5% kuni ≤ 10%	6 (27)	8 (36)	8 (35)
> 10% kuni ≤ 15%	4 (18)	3 (14)	4 (17)
> 15% kuni ≤ 20%	1 (5)	4 (18)	3 (13)
> 20% kuni ≤ 25%	1 (5)	0	1 (4)
> 25%	1 (5)	1 (5)	2 (9)

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Lojuxtaga tehtud uuringute tulemused homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Ravimpreparaat on saanud müügiloo erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajaduse l ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Lomitapiidi absoluutne biosaadavus on 7%. Imendumist ei mõjuta mitte niivõrd soolebarjääri läbimine, vaid eelkõige toimeaine esmane maksa metabolism. Lomitapiidi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabus 4...8 tundi pärast suukaudset manustamist. Lomitapiidi ühekordsete suukaudsete annuste farmakokineetika on terapeutilises annuste vahemikus enam-vähem proportsionaalne manustatud annusega. Üle 60 mg annuste korral ilmneb mittelineaarse farmakokineetika trend ja selliste annuste manustamine ei ole soovitatav.

Korduval manustamisel suurenesid C_{max} ja AUC ligikaudu proportsionaalselt lomitapiidi annusega. C_{max} ja AUC suurenesid nii suure rasvasisaldusega toiduga (vastavalt 77% ja 58%) kui ka rasvavaese toiduga (vastavalt 70% ja 28%) võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Lomitapiidi kuhjumine plasmas vastas sellele, mida võis prognoosida ühekordse annustamise alusel annustamisskeemiga 25 mg üks kord ööpäevas suukaudselt 4 nädala vältel. Lomitapiidi AUC väärtuste varieeruvus eri patsientide vahel oli umbes 50%.

Püsikontsentratsiooni juures oli lomitapiidi kuhjumine 2,7-kordne 25 mg annuse korral ja 3,9-kordne annuse 50 mg korral.

Jaotumine

Intravenoosel manustamisel oli lomitapiidi jaotusruumala suur (keskmine = 1200 liitrit) vaatamata suurele seondumisele plasmavalkudega (> 99,8%). Loomkatsetes kuhjus lomitapiid olulisel määral (200 kordselt) maksa.

Biotransformatsioon

Lomitapiid metaboliseerub olulisel määral, peamiselt CYP3A4 vahendusel. Vähemal määral osalevad metabolismis veel CYP isovormid 2E1, 1A2, 2B6, 2C8 ja 2C19. CYP isovormid 2D6 ja 2C9 lomitapiidi metabolismis ei osale.

Eritumine

Pärast radioaktiivselt märgistatud suukaudse lahuse manustamist tervetele vabatahtlikele oli 93% manustatud annusest tuvastatav uriinis ja roojas. Umbes 33% radioaktiivsusest eritati uriiniga metaboliitide kujul. Ülejäänud osa annusest eritus roojaga, peamiselt oksüdeeritud metaboliitidena. Lomitapiidi eritumise poolväärtusaeg on umbes 29 tundi.

Patsientide erirühmad

Kesksete kliiniliste uuringute andmeid analüüsiti eesmärgiga teha kindlaks võimalike kovariaatide mõju lomitapiidi plasmakontsentratsioonile. Uuritud parameetritest [rass, kehamassiindeks (KMI), sugu, kehakaal, vanus] oli üksnes KMI oluline.

Vanus ja sugu

Vanusel (18...64 eluaastat) ega sool ei olnud kliiniliselt olulist mõju lomitapiidi farmakokineetikale. Üle 65-aastastel patsientidel ei ole lomitapiidi uuritud.

Rass

Europiidse ja latiino päritoluga patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Andmed Lojuxta annuse kohandamise vajaduse kohta teistest rassidest patsientidel on ebapiisavad. Et ravimi annuse suurendamine toimub järk-järgult lähtuvalt individuaalsest ohutusest ja taluvusest, siis ei ole rassi tõttu vaja ravimi annust kohandada.

Neerupuudulikkus

Neerupuudulikkusega patsientidest on lomitapiidi uuritud üksnes lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel. Hemodialüüsravi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel korraldatud farmakokineetiline uuring näitas lomitapiidi keskmise plasmakontsentratsiooni 36% suurenemist võrreldes sarnaste tervete kontrollrühma isikutega. Mõju lomitapiidi eliminatsiooni poolväärtusajale ei täheldatud.

Maksapuudulikkus

Lomitapiidi 60 mg annuse farmakokineetika võrdlemiseks normaalse maksafunktsiooniga tervetel vabatahtlikel ja kerge (Child-Pugh' klass A) ja mõõduka (Child-Pugh' klass B) maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel korraldati ühe annusega avatud uuring. Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel olid lomitapiidi AUC ja C_{max} tervete vabatahtlikega võrreldes vastavalt 164% ja 361% suuremad. Kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel olid lomitapiidi AUC ja C_{max} tervete vabatahtlikega võrreldes vastavalt 47% ja 4% suuremad. Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh' skoor 10...15) ei ole Lojuxtat uuritud.

Lapsed

Alla 18-aastastel lastel ei ole lomitapiidi uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringutes suukaudsel manustamisel oli närilistel ja koertel peamine ravimi manustamisega seotud leid lipiidide kogunemine peensoolde ja/või maksa, millega kaasnes seerumi kolesterooli- ja/või triglütseriidide sisalduse vähenemine. Need on sekundaarsed muutused, mis tulenevad lomitapiidi toimemehhanismist. Muud maksaga seotud muutused korduvtoksilisuse uuringutes rottidel ja koertel olid seerumi aminotransferaaside sisalduse suurenemine, alaäge põletik (ainult rottidel) ja üksikraku nekroos. Üheaastases korduva manustamise uuringus koertel ei täheldatud mikroskoopilisi muutusi maksas vaatamata minimaalsele AST sisalduse suurenemisele emastel koertel.

Närilistel on täheldatud kopsude histiotsütoosi. Koertel on leitud vere punalibledega seotud parameetrite vähenemist ning poikilotsütoosi ja/või anisotsütoosi. Annuse korral, mis ületab 205 korda plasmataset (AUC) inimesel 60 mg annuse juures, täheldati 6-kuulises uuringus toksilist toimet munanditele. Samas ei täheldatud toksilist toimet munanditele üheaastases uuringus, milles kasutati annust, mis ületas 64 korda AUC inimesel 60 mg annuse juures.

Kartsinogeensusuuringus hiirtel manustati lomitapiidi kuni 104 nädala vältel annuses 0,3 mg/kg ööpäevas kuni 45 mg/kg ööpäevas. Annustega $\geq 1,5$ mg/kg ööpäevas leiti isastel loomadel (≥ 2 -kordne AUC inimesel annuse 60 mg juures) statistiliselt oluline maksaadenoomide ja -kartsinoomide esinemissageduse suurenemine ning annustega $\geq 7,5$ mg/kg ööpäevas leiti emastel loomadel (≥ 9 -kordne AUC inimesel annuse 60 mg juures) statistiliselt oluline maksaadenoomide ja -kartsinoomide esinemissageduse suurenemine. Peensoole kartsinoomi ja/või kombineeritud adenoomi ja kartsinoomi esinemissagedus (hiirtel harva esinevad kasvaja) suurenes oluliselt annustega ≥ 15 mg/kg ööpäevas isastel loomadel (≥ 26 -kordne AUC inimesel annuse 60 mg juures) ning 15 mg/kg ööpäevas emastel loomadel (22-kordne AUC inimesel annuse 60 mg juures).

Suukaudse manustamise kartsinogeensusuuringus rottidel manustati lomitapiidi kuni 99 nädalat annuses kuni 7,5 mg/kg ööpäevas isasloomadele ja 2,0 mg/kg ööpäevas emasloomadele. Nii isas- kui ka emasloomadel täheldati fokaalset maksafibroosi ning üksnes isasloomadel täheldati maksa tsüstilist degeneratsiooni. Suurte annuste korral täheldati isasloomadel pankrease atsinaarse kartsinoomi esinemissageduse suurenemist annustel, mis ületasid 6 korda AUC inimesel annuse 60 mg juures.

Standardsetes *in vitro* ja *in vivo* uuringutes ei olnud lomitapiid mutageenne ega genotoksiline.

Lomitapiidil ei täheldatud toimet emasloomade reproduktiivsele funktsioonile annustega kuni 1 mg/kg kehamassi kohta ning isasloomadel annustega kuni 5 mg/kg kehamassi kohta. Lomitapiidi süsteemne plasmataase nende annuste korral oli hinnanguliselt 4 korda (emasloomadel) ja 5 korda (isasloomadel) suurem kui AUC inimesel annuse 60 mg juures.

Lomitapiid oli rottidel teratogeenne toksilise toimeteta emasloomadele AUC juures, mis oli hinnanguliselt 2 korda suurem kui AUC inimesel annuse 60 mg juures. Annusel, mis ületas maksimaalse soovitatava annuse inimestel (60 mg) kehapiindala alusel 3 korda, ei olnud lomitapiid küülikutel embrüotoksiline. Küülikutel täheldati lomitapiidil embrüofetaalset toksilisust toksilise toimeteta emasloomadele annustel, mis ületasid $\geq 6,5$ korda maksimaalse soovitatava toime inimesel. Tuhkrutel avaldas lomitapiid annuse korral, mis oli väiksem kui soovitatav maksimaalne annus inimesel, nii toksilist toimet emasloomadele kui ka teratogeenset toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Eelželatiniseeritud maisitärklis
Naatriumtartratsüklolaat (tüüp A)
Mikrokristalliline tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Lojuxta 5 mg, 10 mg kõvakapslid
Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)

Lojuxta 20 mg kõvakapslid
Želatiin
Titaandioksiid (E171)

Lojuxta 30 mg kõvakapslid
Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Kollast raudoksiid (E172)

Lojuxta 40 mg, 60 mg kõvakapslid
Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Kollast raudoksiid (E172)

Trükivärv

Šellak
Must raudoksiid (E172)
Propüleenglükool

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudel, mis on suletud polüestrist/alumiiniumfooliumist/papist pitseerimisketta ja keeratava polüpropüleenist korgiga.

Pakendi suurus:

28 kapslit

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/851/001 – Lojuxta 5 mg kõvakapslid

EU/1/13/851/002 – Lojuxta 10 mg kõvakapslid

EU/1/13/851/003 – Lojuxta 20 mg kõvakapslid

EU/1/13/851/004 – Lojuxta 30 mg kõvakapslid

EU/1/13/851/005 – Lojuxta 40 mg kõvakapslid

EU/1/13/851/006 – Lojuxta 60 mg kõvakapslid

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31. juuli 2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26. mai 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI -PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Iirimaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI -PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab enne ravimi turustamise alustamist varustama kõik arstid, kes võivad lomitapiidi välja kirjutada / kasutada, koolitusmaterjalide paketiga.

Koolitusmaterjalide pakett peab sisaldama:

- ravimi omaduste kokkuvõtet;
- ravimi väljakirjutamise juhist;
- patsiendi brošüüri;
- patsiendi hoiatuskaarti.

Müügiloa hoidja peab enne ravimi turustamise alustamist vastavas liikmesriigis kooskõlastama koolitusmaterjalide paketi sisu ja vormi ning suhtluskava riikliku pädeva organiga.

Ravimi väljakirjutamise juhised peab sisaldama järgmisi osi:

Raviks sobivate patsientide valik

- Ravi Lojuxtaga tohib alustada arst, kellel on kogemusi vere lipiidisisalduse häirete ravis, ja see peab toimuma tema järelevalve all.
- Mittekliinilistes uuringutes leiti Lojuxtal teratogeenne toime, mistõttu tuleb fertiilses eas naiste puhul välistada rasedus enne ravi alustamist ja ravi ajal peavad nad kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit.

Seedetraktiga seotud kõrvaltoimed

- Teave soovimatute toimete kohta, nagu kõhulahtisus, iiveldus, kõhupuhitus, kõhuvalu või ebamugavustunne kõhus, kõhu paisumine, oksendamine, düspepsia, röhitised ja söögiisu vähenemine,
- Vastunäidustus kasutamiseks patsientidel, kellel on raske või krooniline soolehaigus, nagu põletikuline soolehaigus või malabsorptsioon.
- Nõuanded Lojuxta annuse järkjärguliseks suurendamiseks, et parandada ravimi talutavust.
- Nõuanded patsientidele järgmiste küsimuste osas:
 - vajadus järgida rasvavaest dieeti (rasvadest saadakse alla 20% ööpäevasest energiakogusest);
 - ravimi võtmise aeg (Lojuxtat tuleb võtta tühja kõhuga vähemalt 2 tundi pärast õhtusööki);
 - vajadus kasutada ravi ajal toidulisandeid, mis sisaldavad ööpäevasest annuses 400 RÜ E-vitamiini ja ligikaudu 200 mg linoolhapet, 110 mg eikosapentaenhapet (EPA), 210 mg alfa-linoleenhapet (ALA) ja 80 mg dokosaheksaenhapet (DHA).

Maksaga seotud kõrvaltoimed, mis on tingitud aminotransferaaside sisalduse suurenemisest ja progresseeruvast maksahaigusest

- Teave vastunäidustuse kohta mõõduka ja raske maksakahjustuse/maksahaigusega patsientidel, sealhulgas patsientidel, kellel on ebaselge põhjusega püsivate maksafunktsiooni testitulemuste normist kõrvalekaldeid.
- Teave kliiniliste leidude (nt maksaensüümide sisalduse suurenemise ja steatoosi) kohta patsientidel, keda raviti Lojuxtaga ravimi väljatöötamise faasis.
- Soovitus olla ettevaatlik juhul, kui Lojuxtat kasutatakse samal ajal koos teiste hepatotoksiliste ravimitega, ja kaaluda sagedasemat maksafunktsiooni testide jälgimist.
- Teade patsientidele samaaegse alkoholi tarvitamise riskide kohta.
- Soovitus jälgida maksafunktsiooni teste (maksaensüümide ja üldbilirubiini sisaldust) enne ravi alustamist Lojuxtaga ja ravi ajal ning teha rutiinset sõelumist, et välja selgitada steatohepatiidi ja maksafibroosi esinemine, sealhulgas sõelumistestide täpsemad andmed enne ravi alustamist ja seejärel igal aastal:
 - kudede elastsuse uuringud, näiteks fibroskaneerimine, akustiline kiirgusjõu impulss (ARFI) või magnetresonantselastograafia;
 - gamma-GT ja seerumi albumiini sisalduse määramine, et kindlaks teha võimalik maksakahjustus;
 - vähemalt üks marker järgmistest kategooriatest:
 - kõrgtundlik C-reaktiivne valk (hs-CRP), erütrotsüütide settimisea (ESR), CK-18 fragment, NashTest (maksapõletik);
 - täiendatud maksafibroosi (ELF) paneel, fibromeeter, AST/ALT suhe, Fib-4 skoor, Fibrotest (maksafibroos).

Kasutamine fertiilses eas naistel

- Teave, et lomitapiid oli mittekliinilistes uuringutes teratogeenne ja et see on vastunäidustatud naistele, kes on rasedad või võivad rasestuda. Ravi ajal rasestunud naised tuleb nõustada ja suunata teratoloogiaeksperti konsultatsioonile.

- Enne ravi alustamist fertiilses eas naistel tuleb:
 - välistada raseduse esinemine;
 - naisi nõustada tõhusate rasestumisvastaste meetodite kasutamise osas ja alustada tõhusa rasestumisvastase meetodi kasutamist.
- Hoiatus suukaudsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsuse võimaliku kadumise kohta kõhulahtisuse või oksendamise korral ning vajadus kasutada 7 päeva vältel pärast nende sümptomite möödumist mõnda rasestumisvastast lisameetodit.
- Naised peavad kohe teavitama oma arsti, kui nad kahtlustavad, et võivad olla rasestunud.

Ravimite koostoimed

- Teave koostoimete kohta CYP3A4 inhibiitorite ja indutseerijate, kumariini tüüpi antikoagulantide, statiinide, P-gp substraatide, suukaudsete rasestumisvastaste ravimite, sapphapete sekvestrantide ja greipfruudimahla.
- Rasvhapete ja rasvlahustuvate vitamiinide preparaate lisamanustamise tähtsus.
- Rasvhapete ja rasvlahustuvate vitamiinide lisamanustamise juhiste järgimist tuleb kontrollida ning rõhutada kõigil plaanilistel visiitidel.

Patsientide teabematerjal

Teave, et ravimi väljakirjutaja pakettis olevat patsientide teabematerjali võib kasutada patsientide nõustamiseks.

Patsiendi brošüür ja patsiendi hoiatuskaart tuleb ravi alustamisel Lojuxtaga anda kõikidele patsientidele.

Patsiente tuleb teavitada, et nad peavad patsiendi hoiatuskaarti endaga kaasas kandma ja näitama seda kõigile arstidele, kes neid ravivad.

Ülemaailmne mittesekkuv lomitapiidravi hindamise register (LOWER)

Teave registri olemasolust ja tähtsusest, mille eesmärk on koguda süstemaatilisi andmeid lomitapiidiga ravitud patsientide ohutus- ja efektiivsustulemuste kohta.

Ravimit väljakirjutavaid arste kutsutakse üles kandma kõik Lojuxtaga ravitud patsiendid ülemaailmsesse registrisse.

Patsiendi brošüür

Patsiendi brošüür peab sisaldama järgmisi põhipunkte.

- Mitte kasutada Lojuxtat maksaprobleemidega patsientidel või normist kõrvalekalduvate maksafunktsiooni testitulemustega patsientidel.
- Teave, et lomitapiid võib põhjustada maksaprobleeme.
- Vajadus teavitada arsti, kui patsiendil on varem esinenud maksaprobleeme.
- Vajadus teavitada arsti kõigist samal ajal kasutatavatest ravimitest, sest maksaprobleeme põhjustada võivate ravimite samaaegsel kasutamisel tuleb olla eriti ettevaatlik.
- Maksahaiguse sümptomid, mille esinemisel peab patsient ühendust võtma oma arstiga.
- Selgitus testide kohta (piltuuringud ja vereproovid), mida kasutatakse maksafunktsiooni kontrollimiseks, ja nende regulaarse tegemise tähtsus.
- Teave, et lomitapiid oli mittekliinilistes uuringutes teratogeenne ja et see on vastunäidustatud naistele, kes on rasedad või soovivad rasestuda.
- Fertilses eas naised peavad kasutama mõnda tõhusat rasestumisvastast meetodit ja teavitama kohe oma arsti, kui nad arvavad, et võivad olla rasestunud.
- Lojuxta võib põhjustada kõhulahtisust ja oksendamist; sellisel juhul peavad suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised kasutama 7 päeva vältel pärast nende sümptomite möödumist mõnda rasestumisvastast lisameetodit.
- Teave koostoimete kohta CYP3A4 inhibiitorite ja indutseerijate, kumariini tüüpi antikoagulantide, statiinide, P-gp substraatide, suukaudsete rasestumisvastaste ravimite ja sapphapete sekvestrantidega.

- Ravi ajal alkoholi tarvitamise vältimise vajalikkus.
- Ravi ajal greipfruudimahla joomise vältimise vajalikkus.
- Rasvhapete ja rasvlahustuvate vitamiinide (E-vitamiini) lisamanustamise tähtsus.
- Rasvavaese dieedi (dieet, mille korral < 20% ööpäevasest energiakogusest saadakse rasvadest) järgimise tähtsus.
- Teave võtta Lojuxat õhtul enne magamaminekut koos veega vähemalt 2 tundi pärast õhtusööki ja tühja kõhuga.
- Teave ülemaailmse mittesekkuva lomitapiidravi hindamise registri olemasolust ja tähtsusest, mille eesmärk on koguda süstemaatilisi andmeid lomitapiidiga ravitud patsientide ohutus- ja efektiivsustulemuste kohta.

Patsiendi hoiatuskaart

Patsiendi hoiatuskaardi eesmärk on teavitada tervishoiutöötajaid enne mis tahes muu ravimi väljakirjutamist võimalikest ravimite koostoimetest. Patsientidele tuleb öelda, et nad kannaksid kaarti endaga kaasas ja näitaksid seda kõigile arstidele, kes neid ravivad.

Kaart sisaldab teavet koostoimete kohta:

- CYP3A4 inhibiitoritega;
- CYP3A4 indutseerijatega;
- kumariini tüüpi antikoagulantidega;
- statiinidega;
- P-gp substraatidega;
- östrogeeni sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega.

• Müügilooajärgsed kohustused

Müügilooa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügilooa saamise järgne mittesekkuv efektiivsusuuring: et hinnata lopitamiidi toimet raskete kaasuvate kardiovaskulaarsete juhtude (MACE, <i>major adverse cardiovascular events</i>) ravis, peab MLH EL-s teostama ja esitama homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel läbi viidud mitmekeskuselise, pikaajalise, avatud, retrospektiivse ja prospektiivse vaatlusuuringu tulemused.	30. juuni 2027

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügilooa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
LOWER register – pikaajaline prospektiivne mittesekkuv uuring, et koguda süstemaatilisi andmeid lomitapiidiga ravitud patsientide ohutus- ja efektiivsustulemuste kohta ja hinnata rasestumisjuhte ja nende lõpptulemusi lomitapiidiga ravitud fertiilses eas naistel, kes pärast konsulteerimist teratoloogiga otsustavad rasedust mitte katkestada.	Iga-aastane aruanne esitatakse koos iga-aastase taashindamisega
Müügilooa taotleja viib läbi pikaajalise prospektiivse mittesekkuva uuringu, et koguda süstemaatilisi andmeid lomitapiidiga ravitud patsientide ohutus- ja efektiivsustulemuste kohta.	

Nimetatud uuringu eesmärgid on järgmised: • hinnata lomitapiidiga ravitud patsientidel järgmiste nähtude esinemist: ○ maksaga seotud nähud, ○ seedetraktiga seotud nähud, ○ peensoole, maksa, jäme- ja pärasoole ning kõhunäärme kasvajakasvaja, ○ koagulopaatiatega seotud nähud, ○ olulised kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed, ○ surmajuhud, sh surma põhjus; • hinnata rasestumisjuhte ja nende lõpptulemusi lomitapiidiga ravitud fertiilses eas naistel, kes pärast konsulteerimist teratoloogiga otsustavad rasedust mitte katkestada. Peamiseks huvipakkuvaks tulemusnäitajaks on mahukad kaasasündinud anomaaliad; • hinnata lomitapiidi pikaajalist efektiivsust seerumi lipiidisisalduse säilitamisel kliinilises praktikas; • hinnata, kas lomitapiidi väljakirjutavad arstid järgivad ravimiteabes ja koolitusmaterjalides esitatud sõelumis- ja jälgimissoovitusi.	
---	--

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP JA PUDEL (5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg ja 60 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lojuxta 5 mg kõvakapslid
Lojuxta 10 mg kõvakapslid
Lojuxta 20 mg kõvakapslid
Lojuxta 30 mg kõvakapslid
Lojuxta 40 mg kõvakapslid
Lojuxta 60 mg kõvakapslid
lomitapiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab lomitapiidmesilaati koguses, mis vastab 5 mg lomitapiidile.
Iga kõvakapsel sisaldab lomitapiidmesilaati koguses, mis vastab 10 mg lomitapiidile.
Iga kõvakapsel sisaldab lomitapiidmesilaati koguses, mis vastab 20 mg lomitapiidile.
Iga kõvakapsel sisaldab lomitapiidmesilaati koguses, mis vastab 30 mg lomitapiidile.
Iga kõvakapsel sisaldab lomitapiidmesilaati koguses, mis vastab 40 mg lomitapiidile.
Iga kõvakapsel sisaldab lomitapiidmesilaati koguses, mis vastab 60 mg lomitapiidile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapslid
28 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

lojuxta 5 mg

lojuxta 10 mg

lojuxta 20 mg

lojuxta 30 mg

lojuxta 40 mg

lojuxta 60 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Lojuxta 5 mg kõvakapslid

Lojuxta 10 mg kõvakapslid

Lojuxta 20 mg kõvakapslid

lomitapiid

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Lojuxta ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Lojuxta võtmist
3. Kuidas Lojuxtat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lojuxtat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Lojuxta ja milleks seda kasutatakse

Lojuxta toimeaine on lomitapiid. Lomitapiid on vere lipiidisisaldust modifitseeriv ravim, mis toimib, blokeerides mikrosomaalse triglütseriidide ülekandevalgu toime. Nimetatud valku leidub maksa- ja soolerakkudes, kus see osaleb rasvaühendite kokkupanemises suuremateks rasvaosakesteks, mis seejärel satuvad vereringesse. Selle valgu blokeerimisega vähendab lomitapiid rasva- ja kolesteroolisisaldust (lipiidid) veres.

Lojuxtat kasutatakse selliste täiskasvanud patsientide raviks, kellel on väga suur vere kolesteroolisisaldus, mis on tingitud nende perekonnas esinevast pärilikust haigusest (homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia ehk HoFH). Tavaliselt kandub see lapsele edasi nii emalt kui ka isalt, kes omakorda on vere suure kolesteroolisisalduse pärinud oma vanematelt. Selle haiguse korral on patsientide „halva” kolesterooli sisaldus veres väga suur juba noorest east alates. „Halb” kolesterool võib noores eas põhjustada südameinfarkte, ajuinsulte või muid tüsistusi. Lojuxtat kasutatakse koos rasvavaese dieedi ja teiste vere lipiidisisaldust vähendavate ravimitega, et vähendada vere kolesteroolisisaldust.

Lojuxta võib vähendada järgmiste ainete sisaldust veres:

- väikese tihedusega lipoproteiin (LDL-kolesterool) („halb” kolesterool),
- üldkolesterool;
- apolipoproteiin B; valk, mis kannab veres „halba” kolesterooli;
- triglütseriidid (veres leiduvad rasvad)

2. Mida on vaja teada enne Lojuxta võtmist

Lojuxtat ei tohi võtta

- kui olete lomitapiidi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on maksaprobleemid või teadmata põhjusega maksafunktsiooni testitulemuste normist kõrvalekalded;
- kui teil on sooleprobleemid või kui toit ei imendu soolest;
- kui te võtate simvastatiini (vere kolesteroolisisaldust vähendav ravim) suuremas annuses kui 40 mg ööpäevas (vt lõik „Muud ravimid ja Lojuxta“);
- kui te võtate mõnda allnimetatud ravimit, mis mõjutab lomitapiidi lagundamist organismis:
 - itrakonasool, ketokonasool, flukonasool, vorikonasool, posakonasool (seennakkuste vastased ravimid);
 - telitromütsiin, klaritromütsiin, erütromütsiin (bakternakkuste vastased ravimid);
 - indinaviir, nelfinaviir, sakvinaviir, ritonaviir (HIV nakkuse vastased ravimid);
 - diltiaseem, verapamiil (kõrgvererõhu ja stenokardia vastased ravimid) ja dronedaroon (südame rütmihäirete ravim).
- kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda (vt lõik 2 „Rasedus ja imetamine“)

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Lojuxta võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on olnud maksaprobleeme, sealhulgas maksaprobleeme teiste ravimite võtmisel. Lojuxta kapslid võivad põhjustada kõrvaltoimeid, mis võivad olla ka maksaprobleemide sümptomid. Need sümptomid on loetletud lõigus 4 ning te peate nende nähtude ja sümptomite tekkimisel **kohe oma arsti teavitama**, sest need võivad olla tingitud maksakahjustusest. Maksa kontrollimiseks võtab arst teilt vereproovi enne ravi alustamist Lojuxta kapslitega, Lojuxta annuse suurendamisel ja regulaarsete ajavahemike järel ravi ajal. Vereproovid aitavad arstil teie Lojuxta annust kohandada. Kui vereproovid näitavad maksaprobleeme, siis võib arst teie annust vähendada või ravi katkestada.

Mõnel juhul võib teil tekkida vedelikukaotus/dehüdratsioon, nt oksendamise, iivelduse ja kõhulahtisuse korral. Tähtis on juua dehüdratsiooni tekkimise vältimiseks piisavalt vedelikku (vt lõik 4).

Lapsed ja noorukid

Lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 eluaastat ei ole uuringuid korraldatud. Seetõttu ei ole selle ravimi kasutamine lastel ja noorukitel soovitatav.

Muud ravimid ja Lojuxta

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teised ravimid võivad mõjutada Lojuxta toimet. Ärge võtke koos Lojuxtaga mitte ühtegi järgmistest ravimitest:

- mõned bakter-, seen- või HIV nakkuse vastased ravimid (vt lõik 2 „Lojuxtat ei tohi võtta“);
- mõned kõrgvererõhutõve, stenokardia või südame rütmihäirete vastased ravimid (vt lõik 2 „Lojuxtat ei tohi võtta“).

Teavitage samuti oma arsti või apteekrit, kui te võtate mõnda allnimetatud ravimist, sest sellisel juhul võib olla vajalik Lojuxta annuse muutmine:

- vere kolesteroolisisaldust vähendavad ravimid (nt atorvastatiin);
- kombineeritud suukaudsed rasestumisvastased vahendid (nt etünnüülöstradiool, norgestimaat);
- glükokortikoidid (nt beklometasoon, prednisoloon); steroidravimid, mida kasutatakse põletiku raviks selliste haiguste korral nagu raske astma või artriit;
- vähiravimid (nt bikalutamiid, lapatiniib, metotreksaat, nilotiniib, pasopaniib, tamoksifeen) või vähiravimist tingitud iivelduse/oksendamise ravimid (nt fosaprepitant);
- immuunsüsteemi aktiivsust vähendavad ravimid (nt tsüklosporiin, takroliimus);

- bakter- või seennakkuste vastased ravimid (nt naftsilliin, asitromütsiin, roksitromütsiin, klotrimasool);
- trombide raviks ja ärahoidmiseks kasutatavad ravimid (nt tsilostasool, tikagrelor);
- stenokardia (südame verevarustuse probleemidest tingitud valu rinnus) raviks kasutatavad ravimid (nt ranolasiin);
- vererõhku alandavad ravimid (nt amlodipiin, latsidipiin);
- südame rütmi reguleerivad ravimid (nt amiodaroon);
- epilepsiaravimid (nt fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin);
- diabeediravimid (nt pioglitason, linagliptiin);
- tuberkuloosiravimid (nt isoniasiid, rifampitsiin);
- tetratsükliinirea antibiootikumid, mida kasutatakse nakkuste, nt kuseteede nakkuste raviks;
- ärevushäirete ja depressiooni korral kasutatavad ravimid (nt alprasolaam, fluoksetiin, fluvoksamiin);
- antatsiidid (nt ranitidiin, tsimetidiin);
- aminoglutetimiid (Cushingi sündroomi korral kasutatav ravim);
- raske akne korral kasutatavad ravimid (nt isotretinoiin);
- paratsetamool (valuvaigisti);
- tsüstilise fibroosi ravimid (nt ivakaftoor);
- kusepidamatuse ravimid (nt propiveriin);
- vere väikese naatriumisisalduse korral kasutatavad ravimid (nt tolvaptaan);
- ülemäärase päevase unisuse korral kasutatavad ravimid (nt modafiniil);
- mõningad taimsed ravimid:
 - naistepuna (kasutatakse depressiooni korral);
 - hõlmikpuu (kasutatakse mälu parandamiseks);
 - koldjuur (kasutatakse põletike ja nakkuste korral).

Lojuxta võib mõjutada teiste ravimite toimet. Teavitage oma arsti või apteekrit, kui te võtate mõnda allnimetatud ravimiteist:

- suukaudsed rasestumisvastased vahendid (vt lõik 2 „Rasedus ja imetamine”);
- teised vere kolesteroolisisaldust vähendavad ravimid, näiteks;
 - statiinid, näiteks simvastatiin. Lojuxta samaaegsel kasutamisel koos statiinidega suureneb maksakahjustuse tekkerisk. Ka lihasvalu (müalgia) või lihasnõrkus (müopaatia) võib esineda. **Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib teadmata põhjusega lihasvalu, lihashellus või lihasnõrkus.** Lojuxta kasutamise ajal ei tohi võtta suuremat simvastatiini annust kui 40 mg (vt lõik 2 „Lojuxtat ei tohi võtta”);
- kumariini tüüpi antikoagulandid, mida kasutatakse vere vedeldamiseks (nt varfariin);
- vähiravimid (nt everoliimus, imatiniib, nilotiniib, topotekaan);
- immuunsüsteemi aktiivsust vähendavad ravimid (nt siroliimus);
- HIV nakkuse ravimid (nt maravirok);
- ravimid, mida kasutatakse trombide raviks ja ärahoidmiseks (nt dabigatraaneteksilaat);
- stenokardia (südame verevarustuse probleemidest tingitud valu) ravimid (nt ranolasiin);
- vererõhku alandavad ravimid (nt talinolool, aliskireen, ambisentaan);
- südame rütmihäirete ravimid (nt digoksiin);
- diabeediravimid (nt saksagliptiin, sitagliptiin);
- podagraravimid (nt kolhitsiin);
- vere väikese naatriumisisalduse ravimid (nt tolvaptaan);
- antihistamiinikumid, mida kasutatakse heinapalaviku raviks (nt feksofenadiin).

Lojuxta koos toidu, joogi ja alkoholiga

- Ärge jooge mis tahes tüüpi greipfruudimahla.
- Alkoholi tarvitamine ravi ajal Lojuxtaga ei ole soovitatav.
- Piparmündi või mõruapelsini tarbimise korral võib olla vajalik Lojuxta annuse vähendamine.
- Maoprobleemide vähendamiseks peate ravimi võtmise ajal järgima rasvavaest dieeti. Pidage nõu dieetspetsialistiga, mida Lojuxta võtmise ajal süüa.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke seda ravimit, kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, sest see võib kahjustada teie sündimata last. Kui te rasestute selle ravimi kasutamise ajal, siis lõpetage kapslite võtmine ja pöörduge kohe oma arsti poole.

Rasedus

- Enne ravi alustamist tuleb välistada võimalik rasedus ja alustada arsti soovitatud tõhusa rasestumisvastase meetodi kasutamist. Kui te võtate rasestumisvastaseid tablette ja teil esineb kõhulahtisuse või oksendamise episood, mis kestab üle 2 päeva, siis peate 7 päeva vältel pärast nende sümptomite kadumist kasutama mõnda rasestumisvastast lisameetodit (nt kondoom, pessaar).
- Kui te otsustate ravi ajal Lojuxtaga, et soovite rasestuda, siis teavitage sellest oma arsti, sest sellisel juhul on vaja teie ravi muuta.

Imetamine

- Ei ole teada, kas Lojuxta eritub rinnapiima või mitte. Palun teavitage oma arsti, kui te toidate last rinnaga või kavatsete seda teha. Arst võib soovitada Lojuxta kasutamise või imetamise katkestamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Teie ravi võib mõjutada autojuhtimise ja masinate kasutamise võimet. Kui te tunnete ennast ravi ajal uimasena, siis ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kuni te end paremini tunnete.

Lojuxta sisaldab laktoosi ja naatriumi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, siis pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Lojuxtat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Lojuxtat võib teile määrata üksnes arst, kellel on kogemusi vere lipiidisisalduse häirete ravis ja kes teid regulaarselt jälgib.

Soovitatav algannus on üks 5 mg kapsel ööpäevas. Arst võib teie annust aeglaselt suurendada kuni maksimaalselt 60 mg-ni ööpäevas. Arst ütleb teile:

- millise annuse ja kui pika aja vältel te peate võtma;
- millal annust suurendada või vähendada.

Ärge muutke ise oma annust.

- Võtke seda ravimit üks kord ööpäevas õhtul enne magamaminekut koos klaasitäie veega vähemalt 2 tundi pärast õhtusööki (vt lõik 2 „Lojuxta koos toidu, joogi ja alkoholiga”).
- Ärge võtke seda ravimit koos toiduga, sest kapslite võtmine koos toiduga võib põhjustada maoprobleeme (vt lõik 2 „Lojuxta koos toidu, joogi ja alkoholiga”).
- Kui te kasutate samal ajal teist vere kolesteroolisisaldust vähendavat ravimit, mis seob sapphappeid (nt kolesvelaam või kolestüramiin), siis võtke sapphappeid siduvat ravimit vähemalt **4 tundi enne või pärast** Lojuxta võtmist.

Võimalike koostoimete tõttu teiste ravimitega võib teie arst muuta teie ravimi päeva jooksul võtmise aega. Alternatiivina võib teie arst vähendada teil Lojuxta annust. Teatage oma arstile igast muudatusest ravimites, mida võtate.

Selle ravimi võtmise ajal peate iga päev võtma E-vitamiini ja asendamatuid rasvhappeid (oomega-3- ja oomega-6-rasvhapped) sisaldavaid toidulisandeid. Tavaline annus, mida peate võtma, on esitatud allpool. Küsige oma arstilt või dieedispetsialistilt, kust neid toidulisandeid saada. Vt lõik 2 „Lojuxta koos toidu, joogi ja alkoholiga“.

Ööpäevane kogus	
E-vitamiin	400 RÜ*
Oomega-3	Ligikaudu
EPA	110 mg*
DHA	80 mg
ALA	210 mg
Oomega-6	
Linoolhape	200 mg

* RÜ- rahvusvaheline ühik; mg – milligramm.

Kui te võtate Lojuxtat rohkem, kui ette nähtud

Võtke kohe ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Lojuxtat võtta

Võtke järgmisel päeval tavalisel ajal oma tavapärane annus. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Lojuxta võtmise

Kui te lõpetate selle ravimi võtmise, siis võib teie vere kolesteroolisisaldus uuesti suurened. Pidage enne ravimi võtmise lõpetamist nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Masked kõrvaltoimed

- Sageli (kuni 1 inimesel 10-st) on teatatud maksafunktsiooni kajastavate vereproovide tulemuste normist kõrvalekalletest. Maksaprobleemide nähud ja sümptomid on:
 - iiveldus;
 - oksendamine;
 - kõhuvalu;
 - lihasvalu;
 - palavik;
 - naha või silmavalgete kollasus;
 - tavapärasest suurem väsimus;
 - gripilaadsed nähud.

Teavitage kohe oma arsti, kui teil tekib mõni neist sümptomitest, sest arst võib otsustada sellisel juhul ravi katkestada.

Lisaks on teatatud veel järgmistest kõrvaltoimetest.

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- kõhulahtisus;
- iiveldus ja oksendamine;
- kõhuvalu, ebamugavustunne kõhus või kõhu paisumine;
- söögiisu vähenemine;
- seedehäire;

- kõhupuhitus;
- kõhukinnisus;
- kehakaalu langus.

Sage (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- mao- ja soolepõletik, mis põhjustab kõhulahtisust ja oksendamist;
- refluks (toidu liikumine maost tagasi söögitorru);
- röhitsemine;
- mittetäieliku defekatsiooni (roojamise) tunne, roojapidamatus;
- verejooks pärasoolest või vere esinemine roojas;
- uimasus, peavalu, migreen;
- väsimus, energiapuudus või üldine nõrkus;
- suurenenud, kahjustatud või rasvunud maks;
- naha lillakas värvus, tihked külmud naha all, lööve, kollased külmud naha all;
- vere hüübimise analüüside tulemuste muutused;
- muutused vererakkude arvus;
- kaaliumi, karoteeni, E-vitamiini ja K-vitamiini sisalduse vähenemine veres;
- lihasspasmid.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- gripp või külmetus, palavik, ninakõrvalurgete põletik, köha;
- väike vere punaliblede arv (aneemia);
- vedelikukaotus, suukuivus;
- söögiisu suurenemine;
- põletav või torkiv tunne nahas;
- silma turse;
- haavand või vill kurgus;
- veriokse;
- kuiv nahk;
- villid nahal;
- ülemäärane higistamine;
- liigesevalu või liigeseturse, valu kätes või jalgades;
- lihasvalu;
- veri või valk uriinis;
- valu rindkeres;
- muutused kõnnakus;
- kopsufunktsiooni testitulemuste normist kõrvalekalded.

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- juuste väljalangemine (alopeesia);
- lihasvalu (müalgia);
- vedelikukaotus, mis võib põhjustada peavalu, suukuivust, pearinglust, väsimust või teadvuse kaotust (dehüdratsioon).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Lojuxtat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast märget „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Lojuxta sisaldab

- Toimeaine on lomitapiid.
Lojuxta 5 mg: iga kõvakapsel sisaldab lomitapiidmesilaati koguses, mis vastab 5 mg lomitapiidile.
Lojuxta 10 mg: iga kõvakapsel sisaldab lomitapiidmesilaati koguses, mis vastab 10 mg lomitapiidile.
Lojuxta 20 mg: iga kõvakapsel sisaldab lomitapiidmesilaati koguses, mis vastab 20 mg lomitapiidile.
- Teised koostisosad on eelželatiniseeritud tärklis, naatriumtärklisglükolaat (tüüp A), mikrokristalliline tselluloos, laktoosmonohüdraat, veevaba kolloidne ränidioksiid, magneesiumstearaat (vt lõik 2 „Lojuxta sisaldab laktoosi ja naatriumi“).

Kapsli kest:

- 5 mg ja 10 mg kapslite kest sisaldab želatiini, titaandioksiidi (E171) ja punast raudoksiidi (E172).
- 20 mg kapslite kest sisaldab želatiini ja titaandioksiidi (E171).
- Kõigil kapslitel on pealetrükkimiseks kasutatud söödavat musta tinti.

Kuidas Lojuxta välja näeb ja pakendi sisu

- Lojuxta 5 mg on oranži kapslikaane ja oranži kapslikehaga kõvakapsel; kapslikehale on musta tindiga trükitud „5 mg” ja kapslikaanele „A733”.
- Lojuxta 10 mg on oranži kapslikaane ja valge kapslikehaga kõvakapsel; kapslikehale on musta tindiga trükitud „10 mg” ja kapslikaanele „A733”.
- Lojuxta 20 mg on valge kapslikaane ja valge kapslikehaga kõvakapsel; kapslikehale on musta tindiga trükitud „20 mg” ja kapslikaanele „A733”.

Pakendi suurus on: 28 kapslit.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva

ExCEED Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Czech republic

Tel.: +370 661 663 99

pv.global@exceedorphan.com

България

ExCEED Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Czech republic

Тел.: +359 888 918 090

pv.global@exceedorphan.com

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Česká republika

ExCEED Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Czech republic

Tel: +420 724 321 774

pv.global@exceedorphan.com

Magyarország

ExCEED Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Czech republic

Tel.: +36 20 399 4269

pv.global@exceedorphan.com

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf.: + 46 8 753 35 20

Malta

Amryt Pharmaceuticals DAC

Tel: +44 1604 549952

medinfo@amrytpharma.com

Deutschland

Chiesi GmbH

Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: + 31 88 501 64 00

Eesti

ExCEED Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Czech republic

Tel.: +370 661 663 99

pv.global@exceedorphan.com

Norge

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Amryt Pharmaceuticals DAC

Τηλ: +800 44 474447

Τηλ: +44 1604 549952

medinfo@amrytpharma.com

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

España

Chiesi España, S.A.U.

Tel: + 34 93 494 8000

Polska

ExCEED Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Czech republic

Tel.: +48 502 188 023

pv.global@exceedorphan.com

France

Chiesi S.A.S.

Tél: + 33 1 47688899

Portugal

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Hrvatska

ExCEED Orphan Distribution d.o.o.
Savska cesta 32, Zagreb, 100 00
Croatia
Tel: +385 99 320 0330
pv.global@exceedorphan.com

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

ExCEED Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +370 661 663 99
pv.global@exceedorphan.com

România

ExCEED Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +40 744 366 015
pv.global@exceedorphan.com

Slovenija

ExCEED Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +386 30 210 050
pv.global@exceedorphan.com

Slovenská republika

ExCEED Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +420 608 076 274
pv.global@exceedorphan.com

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada selle ravimi kohta täielikku teavet.
Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimi kohta saadud kogu uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Lojuxta 30 mg kõvakapslid

Lojuxta 40 mg kõvakapslid

Lojuxta 60 mg kõvakapslid

lomitapiid

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Lojuxta ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Lojuxta võtmist
3. Kuidas Lojuxtat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lojuxtat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Lojuxta ja milleks seda kasutatakse

Lojuxta toimeaine on lomitapiid. Lomitapiid on vere lipiidisisaldust modifitseeriv ravim, mis toimib, blokeerides mikrosomaalse triglütseriidide ülekandevalgu toime. Nimetatud valku leidub maksa- ja soolerakkudes, kus see osaleb rasvaühendite kokkupanemises suuremateks rasvaosakesteks, mis seejärel satuvad vereringesse. Selle valgu blokeerimisega vähendab lomitapiid rasva- ja kolesteroolisisaldust (lipiidid) veres.

Lojuxtat kasutatakse selliste täiskasvanud patsientide raviks, kellel on väga suur vere kolesteroolisisaldus, mis on tingitud nende perekonnas esinevast pärilikust haigusest (homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia ehk HoFH). Tavaliselt kandub see lapsele edasi nii emalt kui ka isalt, kes omakorda on vere suure kolesteroolisisalduse pärinud oma vanematelt. Selle haiguse korral on patsientide „halva” kolesterooli sisaldus veres väga suur juba noorest east alates. „Halb” kolesterool võib noores eas põhjustada südameinfarkte, ajuinsulte või muid tüsistusi. Lojuxtat kasutatakse koos rasvavaese dieedi ja teiste vere lipiidisisaldust vähendavate ravimitega, et vähendada vere kolesteroolisisaldust.

Lojuxta võib vähendada järgmiste ainete sisaldust veres:

- väikese tihedusega lipoproteiin (LDL-kolesterool) („halb” kolesterool),
- üldkolesterool;
- apolipoproteiin B; valk, mis kannab veres „halba” kolesterooli;
- triglütseriidid (veres leiduvad rasvad).

2. Mida on vaja teada enne Lojuxta võtmist

Lojuxtat ei tohi võtta

- kui olete lomitapiidi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on maksaprobleemid või teadmata põhjusega maksafunktsiooni testitulemuste normist kõrvalekalded;
- kui teil on sooleprobleemid või kui toit ei imendu soolest;
- kui te võtate simvastatiini (vere kolesteroolisisaldust vähendav ravim) suuremas annuses kui 40 mg ööpäevas (vt lõik „Muud ravimid ja Lojuxta“);
- kui te võtate mõnda allnimetatud ravimit, mis mõjutab lomitapiidi lagundamist organismis:
 - itrakonasool, ketokonasool, flukonasool, vorikonasool, posakonasool (seennakkuste vastased ravimid);
 - telitromütsiin, klaritromütsiin, erütromütsiin (bakternakkuste vastased ravimid);
 - indinaviir, nelfinaviir, sakvinaviir, ritonaviir (HIV nakkuse vastased ravimid);
 - diltiaseem, verapamiil (kõrgvererõhu ja stenokardia vastased ravimid) ja dronedaroon (südame rütmihäirete ravim).
- kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda (vt lõik 2 „Rasedus ja imetamine“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Lojuxta võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on olnud maksaprobleeme, sealhulgas maksaprobleeme teiste ravimite võtmisel. Lojuxta kapslid võivad põhjustada kõrvaltoimeid, mis võivad olla ka maksaprobleemide sümptomid. Need sümptomid on loetletud lõigus 4 ning te peate nende nähtude ja sümptomite tekkimisel **kohe oma arsti teavitama**, sest need võivad olla tingitud maksakahjustusest. Maksa kontrollimiseks võtab arst teilt vereproovi enne ravi alustamist Lojuxta kapslitega, Lojuxta annuse suurendamisel ja regulaarsete ajavahemike järel ravi ajal. Vereproovid aitavad arstil teie Lojuxta annust kohandada. Kui vereproovid näitavad maksaprobleeme, siis võib arst teie annust vähendada või ravi katkestada.

Mõnel juhul võib teil tekkida vedelikukaotus/dehüdratsioon, nt oksendamise, iivelduse ja kõhulahtisuse korral. Tähtis on juua dehüdratsiooni tekkimise vältimiseks piisavalt vedelikku (vt lõik 4).

Lapsed ja noorukid

Lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 eluaastat ei ole uuringuid korraldatud. Seetõttu ei ole selle ravimi kasutamine lastel ja noorukitel soovitatav.

Muud ravimid ja Lojuxta

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teised ravimid võivad mõjutada Lojuxta toimet. Ärge võtke koos Lojuxtaga mitte ühtegi järgmistest ravimitest:

- mõned bakter-, seen- või HIV nakkuse vastased ravimid (vt lõik 2 „Lojuxtat ei tohi võtta“);
- mõned kõrgvererõhutõve, stenokardia või südame rütmihäirete vastased ravimid (vt lõik 2 „Lojuxtat ei tohi võtta“).

Teavitage samuti oma arsti või apteekrit, kui te võtate mõnda allnimetatud ravimist, sest sellisel juhul võib olla vajalik Lojuxta annuse muutmine:

- vere kolesteroolisisaldust vähendavad ravimid (nt atorvastatiin);
- kombineeritud suukaudsed rasestumisvastased vahendid (nt etünnüülöstradiool, norgestimaat);
- glükokortikoidid (nt beklometasoon, prednisoloon); steroidravimid, mida kasutatakse põletiku raviks selliste haiguste korral nagu raske astma või artriit;
- vähiravimid (nt bikalutamiid, lapatiniib, metotreksaat, nilotiniib, pasopaniib, tamoksifeen) või vähiravimist tingitud iivelduse/oksendamise ravimid (nt fosaprepitant);
- immuunsüsteemi aktiivsust vähendavad ravimid (nt tsüklosporiin, takroliimus);

- bakter- või seennakkuste vastased ravimid (nt naftsilliin, asitromütsiin, roksitromütsiin, klotrimasool);
- trombide raviks ja ärahoidmiseks kasutatavad ravimid (nt tsilostasool, tikagreloor);
- stenokardia (südame verevarustuse probleemidest tingitud valu rinnus) raviks kasutatavad ravimid (nt ranolasiin);
- vererõhku alandavad ravimid (nt amlodipiin, latsidipiin);
- südame rütmi reguleerivad ravimid (nt amiodaroon);
- epilepsiaravimid (nt fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin);
- diabeediravimid (nt pioglitason, linagliptiin);
- tuberkuloosiravimid (nt isoniasiid, rifampitsiin);
- tetratsükliinirea antibiootikumid, mida kasutatakse nakkuste, nt kuseteede nakkuste raviks;
- ärevushäirete ja depressiooni korral kasutatavad ravimid (nt alprasolaam, fluoksetiin, fluvoksamiin);
- antatsiidid (nt ranitidiin, tsimetidiin);
- aminoglutetimiid (Cushingi sündroomi korral kasutatav ravim);
- raske akne korral kasutatavad ravimid (nt isotretinoiin);
- paratsetamool (valuvaigisti);
- tsüstilise fibroosi ravimid (nt ivakaftoor);
- kusepidamatuse ravimid (nt propiveriin);
- vere väikese naatriumisisalduse korral kasutatavad ravimid (nt tolvaptaan);
- ülemäärase päevase unisuse korral kasutatavad ravimid (nt modafiniil);
- mõningad taimsed ravimid:
 - naistepuna (kasutatakse depressiooni korral);
 - hõlmikpuu (kasutatakse mälu parandamiseks);
 - koldjuur (kasutatakse põletike ja nakkuste korral).

Lojuxta võib mõjutada teiste ravimite toimet. Teavitage oma arsti või apteekrit, kui te võtate mõnda allnimetatud ravimiteist:

- suukaudsed rasestumisvastased vahendid (vt lõik 2 „Rasedus ja imetamine”);
- teised vere kolesteroolisisaldust vähendavad ravimid, näiteks;
 - statiinid, näiteks simvastatiin. Lojuxta samaaegsel kasutamisel koos statiinidega suureneb maksakahjustuse tekkerisk. Ka lihasvalu (müalgia) või lihasnõrkus (müopaatia) võib esineda. **Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib teadmata põhjusega lihasvalu, lihashellus või lihasnõrkus.** Lojuxta kasutamise ajal ei tohi võtta suuremat simvastatiini annust kui 40 mg (vt lõik 2 „Lojuxtat ei tohi võtta”);
- kumariini tüüpi antikoagulandid, mida kasutatakse vere vedeldamiseks (nt varfariin);
- vähiravimid (nt everoliimus, imatiniib, nilotiniib, topotekaan);
- immuunsüsteemi aktiivsust vähendavad ravimid (nt siroliimus);
- HIV nakkuse ravimid (nt maravirok);
- ravimid, mida kasutatakse trombide raviks ja ärahoidmiseks (nt dabigatraaneteksilaat);
- stenokardia (südame verevarustuse probleemidest tingitud valu) ravimid (nt ranolasiin);
- vererõhku alandavad ravimid (nt talinolool, aliskireen, ambisentaan);
- südame rütmihäirete ravimid (nt digoksiin);
- diabeediravimid (nt saksagliptiin, sitagliptiin);
- podagraravimid (nt kolhitsiin);
- vere väikese naatriumisisalduse ravimid (nt tolvaptaan);
- antihistamiinikumid, mida kasutatakse heinapalaviku raviks (nt feksofenadiin).

Lojuxta koos toidu, joogi ja alkoholiga

- Ärge jooge mis tahes tüüpi greipfruudimahla.
- Alkoholi tarvitamine ravi ajal Lojuxtaga ei ole soovitatav.
- Piparmündi või mõruapelsini tarbimise korral võib olla vajalik Lojuxta annuse vähendamine.
- Maoprobleemide vähendamiseks peate ravimi võtmise ajal järgima rasvavaest dieeti. Pidage nõu dieetspetsialistiga, mida Lojuxta võtmise ajal süüa.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke seda ravimit, kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, sest see võib kahjustada teie sündimata last. Kui te rasestute selle ravimi kasutamise ajal, siis lõpetage kapslite võtmine ja pöörduge kohe oma arsti poole.

Rasedus

- Enne ravi alustamist tuleb välistada võimalik rasedus ja alustada arsti soovitatud tõhusa rasestumisvastase meetodi kasutamist. Kui te võtate rasestumisvastaseid tablette ja teil esineb kõhulahtisuse või oksendamise episood, mis kestab üle 2 päeva, siis peate 7 päeva vältel pärast nende sümptomite kadumist kasutama mõnda rasestumisvastast lisameetodit (nt kondoom, pessaar).
- Kui te otsustate ravi ajal Lojuxtaga, et soovite rasestuda, siis teavitage sellest oma arsti, sest sellisel juhul on vaja teie ravi muuta.

Imetamine

- Ei ole teada, kas Lojuxta eritub rinnapiima või mitte. Palun teavitage oma arsti, kui te toidate last rinnaga või kavatsete seda teha. Arst võib soovitada Lojuxta kasutamise või imetamise katkestamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Teie ravi võib mõjutada autojuhtimise ja masinate kasutamise võimet. Kui te tunnete ennast ravi ajal uimasena, siis ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kuni te end paremini tunnete.

Lojuxta sisaldab laktoosi ja naatriumi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, siis pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Lojuxtat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Lojuxtat võib teile määrata üksnes arst, kellel on kogemusi vere lipiidisisalduse häirete ravis ja kes teid regulaarselt jälgib.

Soovitatav algannus on üks 5 mg kapsel ööpäevas. Arst võib teie annust aeglaselt suurendada kuni maksimaalselt 60 mg-ni ööpäevas. Arst ütleb teile:

- millise annuse ja kui pika aja vältel te peate võtma;
- millal annust suurendada või vähendada.

Ärge muutke ise oma annust.

- Võtke seda ravimit üks kord ööpäevas õhtul enne magamaminekut koos klaasitäie veega vähemalt 2 tundi pärast õhtusööki (vt lõik 2 „Lojuxta koos toidu, joogi ja alkoholiga”).
- Ärge võtke seda ravimit koos toiduga, sest kapslite võtmine koos toiduga võib põhjustada maoprobleeme (vt lõik 2 „Lojuxta koos toidu, joogi ja alkoholiga”).
- Kui te kasutate samal ajal teist vere kolesteroolisisaldust vähendavat ravimit, mis seob sapphappeid (nt kolesvelaam või kolestüramiin), siis võtke sapphappeid siduvat ravimit vähemalt **4 tundi enne või pärast** Lojuxta võtmist.

Võimalike koostoimete tõttu teiste ravimitega võib teie arst muuta teie ravimi päeva jooksul võtmise aega. Alternatiivina võib teie arst vähendada teil Lojuxta annust. Teatage oma arstile igast muudatusest ravimites, mida võtate.

Selle ravimi võtmise ajal peate iga päev võtma E-vitamiini ja asendamatuid rasvhappeid (oomega-3- ja oomega-6-rasvhapped) sisaldavaid toidulisandeid. Tavaline annus, mida peate võtma, on esitatud allpool. Küsige oma arstilt või dieedispetsialistilt, kust neid toidulisandeid saada. Vt lõik 2 „Lojuxta koos toidu, joogi ja alkoholiga“.

Ööpäevane kogus	
E-vitamiin	400 RÜ*
Oomega-3	Ligikaudu
EPA	110 mg*
DHA	80 mg
ALA	210 mg
Oomega-6	
Linoolhape	200 mg

* RÜ – rahvusvaheline ühik; mg – milligramm.

Kui te võtate Lojuxtat rohkem, kui ette nähtud

Võtke kohe ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Lojuxtat võtta

Võtke järgmisel päeval tavalisel ajal oma tavapärane annus. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Lojuxta võtmise

Kui te lõpetate selle ravimi võtmise, siis võib teie vere kolesteroolisisaldus uuesti suurened. Pidage enne ravimi võtmise lõpetamist nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Masked kõrvaltoimed

- Sageli (kuni 1 inimesel 10-st) on teatatud maksafunktsiooni kajastavate vereproovide tulemuste normist kõrvalekalletest. Maksaprobleemide nähud ja sümptomid on:
 - iiveldus;
 - oksendamine;
 - kõhuvalu;
 - lihasvalu;
 - palavik;
 - naha või silmavalgete kollasus;
 - tavapärasest suurem väsimus;
 - gripilaadsed nähud.

Teavitage kohe oma arsti, kui teil tekib mõni neist sümptomitest, sest arst võib otsustada sellisel juhul ravi katkestada.

Lisaks on teatatud veel järgmistest kõrvaltoimetest.

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- kõhulahtisus;
- iiveldus ja oksendamine;
- kõhuvalu, ebamugavustunne kõhus või kõhu paisumine;
- söögiisu vähenemine;
- seedehäire;

- kõhupuhitus;
- kõhukinnisus;
- kehakaalu langus.

Sage (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- mao- ja soolepõletik, mis põhjustab kõhulahtisust ja oksendamist;
- refluks (toidu liikumine maost tagasi söögitorru);
- röhitsemine;
- mittetäieliku defekatsiooni (roojamise) tunne, roojapidamatus;
- verejooks pärasoolest või vere esinemine roojas;
- uimasus, peavalu, migreen;
- väsimus, energiapuudus või üldine nõrkus;
- suurenenud, kahjustatud või rasvunud maks;
- naha lillakas värvus, tihked külmud naha all, lööve, kollased külmud naha all;
- vere hüübimise analüüside tulemuste muutused;
- muutused vererakkude arvus;
- kaaliumi, karoteeni, E-vitamiini ja K-vitamiini sisalduse vähenemine veres;
- lihasspasmid.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- gripp või külmetus, palavik, ninakõrvalurgete põletik, köha;
- väike vere punaliblede arv (aneemia);
- vedelikukaotus, suukuivus;
- söögiisu suurenemine;
- põletav või torkiv tunne nahas;
- silma turse;
- haavand või vill kurgus;
- veriokse;
- kuiv nahk;
- villid nahal;
- ülemäärane higistamine;
- liigesevalu või liigeseturse, valu kätes või jalgades;
- lihasvalu;
- veri või valk uriinis;
- valu rindkeres;
- muutused kõnnakus;
- kopsufunktsiooni testitulemuste normist kõrvalekaldeid.

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- juuste väljalangemine (alopeesia);
- lihasvalu (müalgia);
- vedelikukaotus, mis võib põhjustada peavalu, suukuivust, pearinglust, väsimust või teadvuse kaotust (dehüdratsioon).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Lojuxtat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast märget „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Lojuxta sisaldab

- Toimeaine on lomitapiid.
Lojuxta 30 mg: üks kõvakapsel sisaldab lomitapiidmesilaati koguses, mis vastab 30 mg lomitapiidile.
Lojuxta 40 mg: üks kõvakapsel sisaldab lomitapiidmesilaati koguses, mis vastab 40 mg lomitapiidile.
Lojuxta 60 mg: üks kõvakapsel sisaldab lomitapiidmesilaati koguses, mis vastab 60 mg lomitapiidile.
- Teised koostisosad on eelželatiniseeritud tärklis, naatriumtärklisglükolaat (tüüp A), mikrokristalliline tselluloos, laktoosmonohüdraat, veevaba kolloidne ränidioksiid, magneesiumstearaat (vt lõik 2 „Lojuxta sisaldab laktoosi ja naatriumi“).

Kapsli kest:

- 30 mg kapslite kest sisaldab želatiini, titaandioksiidi (E171), punast raudoksiidi (E172) ja kollast raudoksiidi (E172).
- 40 mg kapslite kest sisaldab želatiini, titaandioksiidi (E171) ja kollast raudoksiidi (E172).
- 60 mg kapslite kest sisaldab želatiini, titaandioksiidi (E171) ja kollast raudoksiidi (E172).
- Kõigil kapslitel on pealetrükkimiseks kasutatud söödavat musta tinti.

Kuidas Lojuxta välja näeb ja pakendi sisu

- Lojuxta 30 mg on oranži kapslikaane ja kollase kapslikehaga kõvakapsel; kapslikehale on musta tindiga trükitud „30 mg” ja kapslikaanele „A733”.
- Lojuxta 40 mg on kollase kapslikaane ja valge kapslikehaga kõvakapsel; kapslikehale on musta tindiga trükitud „40 mg” ja kapslikaanele „A733”.
- Lojuxta 60 mg on kollase kapslikaane ja kollase kapslikehaga kõvakapsel; kapslikehale on musta tindiga trükitud „60 mg” ja kapslikaanele „A733”.

Pakendi suurused on: 28 kapslit.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva

ExCEED Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Czech republic

Tel.: +370 661 663 99

pv.global@exceedorphan.com

България

ExCEED Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Czech republic

Тел.: +359 888 918 090

pv.global@exceedorphan.com

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Česká republika

ExCEED Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Czech republic

Tel: +420 724 321 774

pv.global@exceedorphan.com

Magyarország

ExCEED Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Czech republic

Tel.: +36 20 399 4269

pv.global@exceedorphan.com

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf.: + 46 8 753 35 20

Malta

Amryt Pharmaceuticals DAC

Tel: +44 1604 549952

medinfo@amrytpharma.com

Deutschland

Chiesi GmbH

Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: + 31 88 501 64 00

Eesti

ExCEED Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Czech republic

Tel.: +370 661 663 99

pv.global@exceedorphan.com

Norge

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Amryt Pharmaceuticals DAC

Τηλ: +800 44 474447

Τηλ: +44 1604 549952

medinfo@amrytpharma.com

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

España

Chiesi España, S.A.U.

Tel: + 34 93 494 8000

Polska

ExCEED Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Czech republic

Tel.: +48 502 188 023

pv.global@exceedorphan.com

France

Chiesi S.A.S.

Tél: + 33 1 47688899

Portugal

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Hrvatska

ExCEED Orphan Distribution d.o.o.
Savska cesta 32, Zagreb, 100 00
Croatia
Tel: +385 99 320 0330
pv.global@exceedorphan.com

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

ExCEED Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +370 661 663 99
pv.global@exceedorphan.com

România

ExCEED Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +40 744 366 015
pv.global@exceedorphan.com

Slovenija

ExCEED Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +386 30 210 050
pv.global@exceedorphan.com

Slovenská republika

ExCEED Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +420 608 076 274
pv.global@exceedorphan.com

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada selle ravimi kohta täielikku teavet.
Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimi kohta saadud kogu uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.