

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lojuxta 5 mg kovat kapselit
Lojuxta 10 mg kovat kapselit
Lojuxta 20 mg kovat kapselit
Lojuxta 30 mg kovat kapselit
Lojuxta 40 mg kovat kapselit
Lojuxta 60 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Lojuxta 5 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää lomitapidimesylaattia vastaten 5 mg lomitapidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 70,12 mg laktoosia (monohydraattina) (ks. kohta 4.4).

Lojuxta 10 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää lomitapidimesylaattia vastaten 10 mg lomitapidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 140,23 mg laktoosia (monohydraattina) (ks. kohta 4.4).

Lojuxta 20 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää lomitapidimesylaattia vastaten 20 mg lomitapidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 129,89 mg laktoosia (monohydraattina) (ks. kohta 4.4).

Lojuxta 30 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää lomitapidimesylaattia vastaten 30 mg lomitapidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 194,84 mg laktoosia (monohydraattina) (ks. kohta 4.4).

Lojuxta 40 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää lomitapidimesylaattia vastaten 40 mg lomitapidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 259,79 mg laktoosia (monohydraattina) (ks. kohta 4.4).

Lojuxta 60 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää lomitapidimesylaattia vastaten 60 mg lomitapidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 389.68 mg laktoosia (monohydraattina) (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Lojuxta 5 mg kovat kapselit

Kapseli on 19,4 mm pitkä kova kapseli, jossa on oranssi yläosa ja oranssi alaosa. Alaosaan on painettu mustalla musteella merkintä ”5 mg” ja yläosaan ”A733”.

Lojuxta 10 mg kovat kapselit

Kapseli on 19,4 mm pitkä kova kapseli, jossa on oranssi yläosa ja valkoinen alaosa. Alaosaan on painettu mustalla musteella merkintä ”10 mg” ja yläosaan ”A733”.

Lojuxta 20 mg kovat kapselit

Kapseli on 19,4 mm pitkä kova kapseli, jossa on valkoinen yläosa ja valkoinen alaosa. Alaosaan on painettu mustalla musteella merkintä ”20 mg” ja yläosaan ”A733”.

Lojuxta 30 mg kovat kapselit

Kapseli on 21,6 mm pitkä kova kapseli, jossa on oranssi yläosa ja keltainen alaosa. Alaosaan on painettu mustalla musteella merkintä ”30 mg” ja yläosaan ”A733”.

Lojuxta 40 mg kovat kapselit

Kapseli on 23,4 mm pitkä kova kapseli, jossa on keltainen yläosa ja valkoinen alaosa. Alaosaan on painettu mustalla musteella merkintä ”40 mg” ja yläosaan ”A733”.

Lojuxta 60 mg kovat kapselit

Kapseli on 23,4 mm pitkä kova kapseli, jossa on keltainen yläosa ja keltainen alaosa. Alaosaan on painettu mustalla musteella merkintä ”60 mg” ja yläosaan ”A733”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lojuxta on tarkoitettu lisähoidoksi vähärasvaisen ruokavalion ja muiden lipidipitoisuuksia pienentävien lääkkeiden sekä mahdollisen LDL-afereesin rinnalle aikuispotilaille, jotka sairastavat homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiä (HoFH).

HoFH on varmennettava geneettisesti aina kun mahdollista. Muut primaarin hyperlipoproteinemian muodot ja hyperkolesterolemian sekundaariset syyt (esimerkiksi nefroottinen oireyhtymä, hypotyreoosi) on suljettava pois.

4.2 Annostus ja antotapa

Lojuxta-hoidon aloittaa lääkäri, jolla on kokemusta rasva-aineenvaihduntahäiriöiden hoidosta, ja tällaisen lääkärin tulee myös valvoa hoitoa.

Annostus

Suosittelava aloitusannos on 5 mg kerran päivässä. Annosta voidaan suurentaa kahden viikon jälkeen LDL-kolesterolivasteen mukaan 10 milligrammaan, jos hoidon turvallisuus ja siedettävyyden ovat hyväksyttävät. Sen jälkeen annosta voidaan suurentaa neljän viikon välein ensin 20 milligrammaan, sitten 40 milligrammaan ja lopulta suositeltuun enimmäisannokseen, joka on 60 mg (ks. kohta 4.4).

Annosta on kasvatettava vähitellen ruoansulatuskanavaan kohdistuvien haittavaikutusten ilmaantuvuuden ja niiden vaikeusasteen sekä aminotransferaasiarvojen kohoamisen minimoimiseksi. Lojuxtan käyttöön liittyvien ruoansulatuskanavan haittavaikutusten esiintymistiheys ja vaikeusaste vähenevät vähärasvaisen ruokavalion yhteydessä. Ennen hoidon aloittamista potilaiden on noudatettava ruokavaliota, jossa alle 20 prosenttia energiasta saadaan rasvasta, ja heidän on jatkettava tätä ruokavaliota hoidon ajan. Potilaille on tarjottava ravitsemusneuvontaa.

Potilaiden tulee välttää greippimehun nauttimista ja alkoholin käyttöä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Jos Lojuxtan vakaata ylläpitoannosta käyttävä potilas saa atorvastatiinia:

- Lääkevalmisteiden annosten väliin on jätävä 12 tuntia

TAI

- Lojuxta-annos on puolitettava. 5 mg:n annosta käyttävien potilaiden annos säilytetään ennallaan.

Annoksen varovaista titrausta voidaan harkita myöhemmin LDL-kolesterolivasteen ja turvallisuuden/siedettävyyden mukaisesti. Kun atorvastatiinin käyttö lopetetaan, Lojuxta-annosta on suurennettava LDL-kolesterolivasteen ja turvallisuuden/siedettävyyden mukaisesti.

Jos Lojuxtan vakaata ylläpitoannosta käyttävää potilasta hoidetaan myös muulla heikolla sytokromi P450 (CYP) 3A4:n estäjällä, lääkevalmisteiden (Lojuxtan ja heikon CYP3A4:n estäjän) annosten väliin on jätävä 12 tuntia. Jos potilasta hoidetaan Lojuxta-hoidon aikana useammalla kuin yhdellä heikolla CYP3A4:n estäjällä, on noudatettava erityistä varovaisuutta. On myös syytä harkita Lojuxtan enimmäisannoksen rajoittamista tavoitellun LDL-kolesterolivasteen mukaiseksi. Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että välttämättömien rasvahappojen ja E-vitamiinin pitoisuudet pienenevät. Siksi potilaiden on otettava päivittäin ravintolisiä, joista he saavat 400 ky E-vitamiinia ja noin 200 mg linolihappoa, 110 mg eikosapentaenihappoa (EPA), 210 mg alfa-linoleenihappoa (ALA) ja 80 mg dokosaheksaenihappoa (DHA) päivässä koko Lojuxta-hoidon ajan (ks. kohta 4.4).

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Lomitapidin käytöstä 65-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidossa on vähän kokemusta. Siksi näiden potilaiden osalta on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Koska suosituksen mukaan annostelu aloitetaan annosalueen pienimmillä annoksilla ja koska annosta suurennetaan varovasti kunkin potilaan yksilöllisen sietokyvyn mukaan, annostuksen muuttamista iäkkäille potilaille ei suositella.

Maksan vajaatoiminta

Lomitapidi on vasta-aiheinen keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sekä potilailla, joiden maksan toimintakokeiden tulokset ovat pitkäkestoisesti poikkeavat selittämättömästä syystä (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Lievää maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka A) sairastavien potilaiden annos ei saa olla yli 40 mg päivässä.

Munuaisten vajaatoiminta

Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien, dialyysihoitoa saavien potilaiden annos ei saa olla yli 40 mg päivässä (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Lojuxta-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu, joten tämän lääkevalmisteen käyttöä lapsilla ei suositella. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Valmisteen ottaminen ruoan kanssa saattaa suurentaa lomitapidialtistusta. Valmiste on otettava tyhjiin mahaan aikaisintaan kahden tunnin kuluttua ilta-ateriasta, koska äskettäin nautitun aterian sisältämä rasva saattaa huonontaa gastrointestinaalista siedettävyyttä (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaat, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, sekä potilaat, joiden maksan toimintakokeiden tulokset ovat pitkäkestoisesti poikkeavat selittämättömästä syystä (ks. kohta 4.2).
- Potilaat, joilla tiedetään olevan merkittävä tai krooninen suolistosairaus, kuten tulehduksellinen suolistosairaus tai malabsorptio.
- Yli 40 mg simvastatiiniannosten samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).
- Lojuxtan samanaikainen käyttö vahvojen tai keskivahvojen CYP3A4:n estäjien kanssa; tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi atsolisieniläkkeet kuten itrakonatsoli, flukonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli ja posakonatsoli; makrolidiantibiootit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini; ketolidiantibiootit, kuten telitromysiini; HIV-proteaasin estäjät; kalsiuminestäjät diltiatseemi ja verapamiili; sekä rytmihäiriölääke dronedaroni (ks. kohta 4.5).
- Raskaus (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Poikkeavat maksaentsyymiarvot

Lomitapidi saattaa suurentaa maksaentsyymien eli alaniiniaminotransferaasin (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) pitoisuuksia ja aiheuttaa rasvamaksan (ks. kohta 5.1). Seerumin bilirubiinipitoisuuden, International Normalised Ratio (INR) -arvon tai alkalisen fosfataasin pitoisuuden samanaikaista tai myöhempää kliinisesti merkittävää kohoamista ei ole havaittu. Ei tiedetä, miten paljon lomitapidiin liittyvä rasvamaksa vaikuttaa aminotransferaasipitoisuuksien suurenemiseen. Maksaentsyymiarvojen muutoksia voi ilmetä milloin tahansa hoidon aikana, mutta useimmiten niitä ilmenee annoksen suurentamisen aikana.

Vaikka ei ole ilmoitettu tapauksia, joissa olisi ilmennyt maksan toimintahäiriötä (aminotransferaasipitoisuuksien suurenemista, johon liittyy bilirubiini- tai INR-arvon kohoaminen) tai maksan vajaatoimintaa, on aihetta epäillä, että lomitapidi voi aiheuttaa steatohepatiittia, joka voi edetä kirroosiksi usean vuoden aikana. Kliinisissä tutkimuksissa, jotka tukivat lomitapidin turvallisuutta ja tehoa HoFH:n hoidossa, näitä haittavaikutuksia ei olisi todennäköisesti havaittu tutkimusten koon ja keston vuoksi.

Maksan toimintakokeiden seuranta

Potilaalta on mitattava ALAT, ASAT, alkaalinen fosfataasi, kokonaisbilirubiini, gammaglutamyli-transferaasi (gamma-GT) ja seerumin albumiini ennen Lojuxta-hoidon aloittamista. Lääkevalmiste on vasta-aiheinen potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, sekä potilailla, joiden maksan toimintakokeiden tulokset ovat pitkäkestoisesti poikkeavat selittämättömästä syystä. Jos

maksakokeiden tulokset ovat lähtötilanteessa poikkeavat, on harkittava lääkevalmisteen käytön aloittamista vasta sitten, kun maksasairauksiin erikoistunut lääkäri on tehnyt asianmukaiset tutkimukset ja kun lähtötilanteen poikkeaville tuloksille on löydetty syy tai kun ne ovat korjaantuneet.

Ensimmäisen vuoden aikana maksakokeet (vähintään ALAT ja ASAT) on otettava ennen kutakin annoksen suurentamiskertaa tai kuukausittain (ensimmäisenä toteutuva valitaan). Ensimmäisen vuoden jälkeen nämä kokeet on otettava vähintään kolmen kuukauden välein ja ennen annoksen suurentamista. Lojuxtan annosta on pienennettävä, jos aminotransferaasiarvojen havaitaan suurentuneen, ja hoito on lopetettava, jos arvojen suurentuminen on pitkäkestoista tai kliinisesti merkittävää (ks. Taulukko 1).

Annoksen muuttaminen maksan aminotransferaasiarvojen suurenemisen vuoksi

Taulukko 1 sisältää yhteenvedon annosmuutos- ja seurantasuosituksista, joita noudatetaan, jos potilaan aminotransferaasiarvot suurenevät Lojuxta-hoidon aikana.

Taulukko 1: Annosmuutokset ja seuranta, jos potilaan aminotransferaasiarvot ovat kohonneet

ALAT tai ASAT	Hoito- ja seurantasuosituks*
$\geq 3 \times$ ja $< 5 \times$ normaali-arvojen yläraja (ULN)	<ul style="list-style-type: none"> • Varmista arvon kohoaminen toistamalla määritys viikon kuluessa. • Jos arvo on edelleen koholla, pienennä annosta ja ota muita maksakokeita, jos niitä ei ole jo otettu (esimerkiksi alkaalinen fosfataasi, kokonaisbilirubiini ja INR). • Toista määritykset viikoittain ja keskeytä lääkkeen antaminen, jos ilmenee merkkejä maksatoiminnan poikkeavuudesta (bilirubiini- tai INR-arvojen suureneminen), jos aminotransferaasiarvot ovat yli viisi kertaa normaaliarvojen ylärajaa (ULN) suuremmat tai jos aminotransferaasiarvot eivät pienene alle tason $3 \times$ ULN noin neljän viikon kuluessa. Potilaat, joiden aminotransferaasiarvot ovat pitkäaikaisesti yli $3 \times$ ULN, lähetetään maksasairauksiin erikoistuneelle lääkäriin tarkempiin tutkimuksiin. • Jos Lojuxtan käyttö aloitetaan uudelleen, kun aminotransferaasiarvot ovat korjautuneet tasolle $< 3 \times$ ULN, harkitse annoksen pienentämistä ja seuraa maksakokeita useammin.
$\geq 5 \times$ ULN	<ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä lääkitys ja ota muita maksakokeita, jos niitä ei ole jo otettu (esimerkiksi alkaalinen fosfataasi, kokonaisbilirubiini ja INR). Jos aminotransferaasiarvot eivät pienene alle tason $3 \times$ ULN noin neljän viikon kuluessa, potilas lähetetään maksasairauksiin erikoistuneelle lääkäriin tarkempia tutkimuksia varten. • Jos Lojuxtan käyttö aloitetaan uudelleen, kun aminotransferaasiarvot ovat korjautuneet tasolle $< 3 \times$ ULN, pienennä annosta ja seuraa maksakokeita useammin.

*Suositukset perustuvat oletukseen, että ULN-arvo on noin 30–40 kansainvälistä yksikköä litrassa.

Jos aminotransferaasiarvojen suurenemisen yhteydessä esiintyy maksavaurion kliinisiä oireita (kuten pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, kuumetta, ikterusta, letargiaa ja flunssankaltaisia oireita), bilirubiiniarvon suurenemista tasolle $\geq 2 \times$ ULN tai aktiivista maksasairautta, lopeta Lojuxta-hoito ja lähetä potilas maksasairauksiin erikoistuneelle lääkäriin tarkempia tutkimuksia varten.

Hoidon uudelleenaloittamista voidaan harkita, jos hyötyjen katsotaan olevan suurempia kuin mahdolliseen maksasairauteen liittyvien riskien.

Rasvamaksa ja etenevän maksasairauden riski

Lomitapidin vaikutusmekanismin mukaisesti maksan rasvapitoisuus lisääntyi useimmilla hoidetuilla potilailla. Avoimessa vaiheen 3 tutkimuksessa oli yhteensä 23 HoFH-potilasta, joista 18:lle kehittyi rasvamaksa (maksan rasvapitoisuus > 5,56 prosenttia) magneettispektroskopiolla (MRS:llä) tutkittuna (ks. kohta 5.1). Maksan rasvapitoisuuden absoluuttisen suurenemisen mediaani oli 6 % sekä 26 että 78 hoitoviikon jälkeen; lähtötilanteessa arvo oli 1 %. Tutkimusmenetelmänä oli MRS. Rasvamaksa on etenevien maksasairauksien, kuten steatohepatiitin ja kirroosin, riskitekijä. Lomitapidihoitoon liittyvän rasvamaksan pitkäaikaisia seurauksia ei tunneta. Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että rasvan kertyminen maksaan korjaantuu Lojuxta-hoidon lopettamisen jälkeen, muttei tiedetä, jääkö siitä histologisia jälkiseurauksia etenkin pitkäaikaisen käytön jälkeen.

Seuranta etenevän maksasairauden merkkien varalta

Potilaat on seulottava steatohepatiitin/fibroosin varalta säännönmukaisesti lähtötilanteessa ja sen jälkeen vuosittain käyttäen seuraavia kuvantamismenetelmiä ja biomarkerimäärytyksiä:

- Kudoksen elastisuuden kuvantaminen, menetelmiä esimerkiksi Fibroscan, ultraäänitekniikkaan perustuva ARFI tai magneettielastografia
- Gamma-GT ja seerumin albumiini mahdollisen maksavaurion havaitsemiseksi
- Vähintään yksi markkeri kaikista seuraavista luokista:
 - Erittäin herkkä C-reaktiivinen proteiini (hs-CRP), lasko, sytokeraatiini 18:n fragmentti, NASH-koee (maksatulehdus)
 - Maksafibroosin testisarja ELF, Fibrometer, ASAT/ALAT-suhde, FIB-4-pisteytys, Fibrotest (maksafibroosi)

Hoitavan lääkärin ja maksasairauksiin erikoistuneen lääkärin on tehtävä nämä testit ja tulkittava niiden tulokset yhteistyössä. Jos tulokset viittaavat steatohepatiitin tai fibroosin mahdollisuuteen, on harkittava maksabiopsiaa.

Jos potilaalla on biopsialla varmistettu steatohepatiitti tai fibroosi, hyöty-riskisuhde on arvioitava uudestaan, ja hoito on tarvittaessa lopetettava.

Nestehukka

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen lomitapidihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu nestehukkaa ja joutumista sairaalahoitoon. Lomitapidihoitoa saaville potilaille on kerrottava gastrointestinaalisiin haittavaikutuksiin mahdollisesti liittyvästä nestehukkariskistä, ja heitä on kehoitettava ryhtymään toimiin sen ehkäisemiseksi.

CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö

Lomitapidi vaikuttaa oleva herkkä CYP3A4:n substraatti. CYP3A4:n estäjät lisäävät lomitapidialtistusta, ja vahvat estäjät lisäävät altistusta noin 27-kertaiseksi. Keskivahvojen tai vahvojen CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö Lojuxtan kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Lomitapidia koskeissa kliinisissä tutkimuksissa aminotransferaasit kohosivat yhdellä HoFH-potilaalla huomattavasti (ALAT 24 x ULN, ASAT 13 x ULN) muutaman päivän kuluessa klaritromysiinin (vahva CYP3A4:n estäjä) käytön aloittamisesta. Jos hoito keskivahvoilla tai vahvoilla CYP3A4:n estäjillä on välttämätöntä, Lojuxta-lääkitys on keskeytettävä hoidon ajaksi.

Heikot CYP3A4:n estäjät todennäköisesti lisäävät lomitapidialtistusta, kun lääkkeitä käytetään samanaikaisesti. Samanaikaisesti käytettävän atorvastatiinin ja Lojuxta-annoksen väliin on jätävä 12 tuntia tai Lojuxta-annos on puolitettava (ks. kohta 4.2). Lojuxtan annoksen ja minkä tahansa muun heikon CYP3A4:n estäjän oton väliin on jätävä 12 tuntia.

CYP3A4:n indusoiden samanaikainen käyttö

CYP3A4-toimintaa indusoiden lääkevalmisteiden oletetaan nopeuttavan ja tehostavan lomitapidin metaboliaa. CYP3A4:n indusoiden vaikutus on aikariippuvainen, ja maksimivaikutuksen kehittyminen voi kestää ainakin kaksi viikkoa niiden käytön aloittamisen jälkeen. Vastaavasti CYP3A4:n induktion väheneminen voi kestää ainakin kaksi viikkoa näiden lääkkeiden käytön lopettamisen jälkeen.

CYP3A4:n indusoiden samanaikaisen käytön oletetaan heikentävän lomitapidin vaikutusta. Tehoon kohdistuva vaikutus todennäköisesti vaihtelee. Kun Lojuxtan kanssa käytetään samanaikaisesti CYP3A4:n indusoidia (joita ovat esimerkiksi aminoglutetimidit, nafsilliini, ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät, fenobarbitaali, rifampisiini, karbamatsipiini, pioglitatsoni, glukokortikoidit, modafiniili ja fenytoiini), tehoon vaikuttavan lääkkeiden yhteisvaikutuksen mahdollisuus on otettava huomioon. Mäkikuisman käyttöä on vältettävä Lojuxta-hoidon ajan.

LDL-kolesterolimääritykset suositellaan tehtäväksi tiheämmin edellä mainittujen lääkkeiden samanaikaisen käytön aikana. Jos CYP3A4:n indusoidia on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön, on suositeltavaa harkita Lojuxtan annoksen suurentamista, jotta halutun tehon säilyminen voidaan varmistaa. Kun hoito CYP3A4:n estäjällä lopetetaan, on muistettava altistuksen lisääntymisen mahdollisuus, ja Lojuxtan annoksen pienentäminen voi olla tarpeen.

HMG-CoA-reduktaasin estäjien (statiinien) samanaikainen käyttö

Lomitapidi lisää statiinien pitoisuutta plasmassa. Lojuxtaa statiinihoidon lisänä käyttäviä potilaita on seurattava suurten statiiniannosten käyttöön liittyvien haittavaikutusten varalta. Statiinit aiheuttavat silloin tällöin myopatiaa. Harvoissa tapauksissa myopatiaa voi ilmetä rhabdomyolysisinä, johon saattaa liittyä myoglobiurian aiheuttama akuutti munuaisten vajaatoiminta, ja tilanne voi johtaa kuolemaan. Kaikille potilaille, jotka saavat lomitapidia statiinihoidon lisänä, on kerrottava mahdollisesti suurentuneesta myopatiariskistä, ja heitä on kehoitettava ilmoittamaan nopeasti selittämättömästä lihaskivusta tai lihasten arkuudesta tai heikkoudesta. Lojuxtan kanssa ei tule käyttää yli 40 mg:n suuruisia simvastatiiniannoksia (ks. kohta 4.3).

Greippimehu

Greippimehu on poistettava ruokavaliosta siksi aikaa, kun potilaita hoidetaan Lojuxtalla.

Supraterapeuttisen tai subterapeuttisen antikoagulaation riski kumariinipohjaisia antikoagulantteja käytettäessä

Lomitapidi lisää varfariinin pitoisuutta plasmassa. Lojuxtan annoksen suurentaminen saattaa johtaa supraterapeuttiseen antikoagulaatioon, kun taas annoksen pienentäminen saattaa johtaa subterapeuttiseen antikoagulaatioon. INR-tasapainoon liittyvien vaikeuksien vuoksi yksi viidestä varfariinia samanaikaisesti käyttäneestä potilaasta lopetti vaiheen 3 tutkimuksen kesken. Varfariinia käyttävien potilaiden INR-arvoa on seurattava säännöllisesti varsinkin sen jälkeen, kun Lojuxtan annosta on muutettu. Varfariinin annosta on muutettava kliinisesti asianmukaisella tavalla.

Alkoholin käyttö

Alkoholi saattaa suurentaa maksan rasvapitoisuutta ja aiheuttaa maksavaurion tai pahentaa sitä. Vaiheen 3 tutkimuksessa kolme neljästä potilaasta, joiden ALAT-arvo oli kohonnut yli viisi kertaa ULN-arvoa suuremmaksi, ilmoitti käyttävänsä alkoholia tutkimussuunnitelmassa suositeltuja rajoja enemmän. Alkoholin käyttöä ei suositella lomitapidihoidon aikana.

Hepatotoksiset aineet

On noudatettava varovaisuutta, kun Lojuxtaa käytetään muiden mahdollisesti maksatoksisten lääkevalmisteiden kanssa. Näitä ovat esimerkiksi isotretinoiini, amiodaroni, parasetamoli (> 4 g

päivässä ≥ 3 päivänä viikossa), metotreksaatti, tetrasykliinit ja tamoksifeeni. Lomitapidin ja muiden hepatotoksisten lääkkeiden samanaikaisen käytön vaikutusta ei tunneta. Tiheämpi maksakoeseuranta voi olla aiheellista.

Rasvaliukoisten vitamiinien heikentynyt imeytyminen ja seerumin rasvahappopitoisuudet

Lomitapidi saattaa heikentää rasvaliukoisten ravintoaineiden imeytymistä. Tämä johtuu sen vaikutusmekanismista ohutsuolessa. Vaiheen 3 tutkimuksessa potilaille annettiin päivittäin ravintolisää, jotka sisälsivät E-vitamiinia, linolihappoa, alfa-linoleenihappoa, eikosapentaenihappoa ja DHA:ta. Tässä tutkimuksessa seerumin E-vitamiini-, alfa-linoleenihappo-, linolihappo-, eikosapentaenihappo-, DHA- ja arakidonihappopitoisuuksien mediaanit pienivät lähtötilanteesta viikolle 26, mutta ne pysyivät kuitenkin viitearvojen alarajan yläpuolella. Näiden arvojen pienenemisellä ei havaittu olleen haitallisia kliinisiä vaikutuksia enintään 78 viikkoa kestäneen lomitapidihoidon aikana. Lojuxtalla hoidettavien potilaiden tulee ottaa päivittäin ravintolisää, jotka sisältävät 400 kansainvälistä yksikköä E-vitamiinia ja noin 200 mg linolihappoa, 210 mg alfa-linoleenihappoa, 110 mg eikosapentaenihappoa ja 80 mg DHA:ta.

Ehkäisy (hedelmällisessä iässä olevat naiset)

Ennen hoidon aloittamista hedelmällisessä iässä oleville naisille on annettava asianmukaista neuvontaa tehokkaista ehkäisy menetelmistä, ja tehokas ehkäisy on aloitettava. Estrogeenipohjaisia ehkäisytabletteja käyttäville potilaille on kerrottava mahdollisesta ehkäisytehon heikkenemisestä ripulin ja/tai oksentelun yhteydessä (ks. kohta 4.5). Estrogeenia sisältävät ehkäisytabletit ovat heikkoja CYP3A4:n estäjiä (ks. kohta 4.2).

Potilasta on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin ja lopettamaan Lojuxtan käyttö välittömästi, jos hän tulee raskaaksi (ks. kohta 4.6).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Laktoosi

Lojuxta sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset lomitapidiin ja muut yhteisvaikutukset

Taulukko 2: Lojuxtan ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmist eet	Vaikutukset lomitapidipitoisuuksiin	Samanaikaista käyttöä Lojuxtan kanssa koskeva suositus
CYP3A4:n estäjät	<p><u>Vahvat ja keskivahvat estäjät</u></p> <p>Kun 60 mg:n lomitapidiannoksen kanssa annettiin 200 mg:n annos ketokonatsolia (vahva CYP3A4:n estäjä) kahdesti päivässä, lomitapidin AUC-arvo suureni noin 27-kertaiseksi ja C_{max}-arvo suureni noin 15-kertaiseksi.</p> <p>Lomitapidin ja keskivahvojen CYP3A4:n estäjien yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p> <p>Keskivahvoilla CYP3A4:n estäjillä oletetaan olevan huomattava vaikutus lomitapidin farmakokinetiikkaan. Vahvalla CYP3A4:n estäjällä, ketokonatsolilla, tehdyn tutkimuksen tulosten ja midatsolaamia (CYP3A4-toiminnan mallilääke) koskevien historiallisten tietojen mukaan keskivahvojen CYP3A4:n estäjien samanaikaisen käytön oletetaan lisäävän lomitapidialtistusta 4–10-kertaiseksi.</p>	<p><u>Vahvat ja keskivahvat estäjät</u></p> <p>Vahvojen tai keskivahvojen CYP3A4:n estäjien käyttö Lojuxtan kanssa on vasta-aiheista. Jos atsoliryhmän sienilääkkeiden (esimerkiksi itrakonatsoli, ketokonatsoli, flukonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli), rytmihäiriölääke dronedaronin, makrolidiantibioottien (esimerkiksi erytromysiini, klaritromysiini), ketolidiantibioottien (esimerkiksi telitromysiinin), HIV-proteaasin estäjien tai diltiatseemin tai verapamiilin (kalsiuminestäjiä) käyttö on välttämätöntä, Lojuxta-hoito on keskeytettävä näillä lääkkeillä annettavan hoidon ajaksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).</p> <p>Greippimehu on keskivahva CYP3A4:n estäjä, ja sen oletetaan lisäävän lomitapidialtistusta huomattavasti. Lojuxtaa käyttävien potilaiden on vältettävä juomasta greippimehua.</p>
	<p><u>Heikot estäjät</u></p> <p>Heikot CYP3A4:n estäjät todennäköisesti suurentavat lomitapidialtistusta, kun lääkkeitä otetaan samanaikaisesti.</p> <p>Kun lomitapidia (20 mg) annettiin samanaikaisesti heikon CYP3A4:n estäjän atorvastatiinin kanssa, lomitapidin AUC- ja C_{max}-arvot suurensivat noin kaksinkertaisiksi. Kun lomitapidiannoksen ja atorvastatiinin oton välillä oli 12 tuntia, lomitapidialtistuksen ei havaittu suurenevan kliinisesti merkittävästi.</p> <p>Kun lomitapidia (20 mg) annettiin samanaikaisesti etinyyliestradiolin/norgestimaatin (heikko CYP3A4:n estäjä) kanssa tai kun näiden oton välillä oli 12 tuntia, lomitapidialtistuksen ei havaittu suurenevan kliinisesti merkittävästi.</p>	<p><u>Heikot estäjät</u></p> <p>Samanaikaisesti käytettävän atorvastatiinin ja Lojuxta-annoksen väliin on jätävä 12 tuntia tai Lojuxta-annos on puolitettava (ks. kohta 4.2). Lojuxta-annoksen ja muiden samanaikaisesti käytettävien heikkojen CYP3A4:n estäjien oton väliin on jätävä 12 tuntia. Heikkoja CYP3A4:n estäjiä ovat esimerkiksi seuraavat: alpratsolaami, amiodaroni, amlodipiini, atorvastatiini, atsitromysiini, bikalutamidi, silostatsoli, simetidiini, siklosporiini, klotrimatsoli, fluoksetiini, fluvoksamiini, fosaprepitantti, neidonhiuspuu, hurmejuuri, isoniatsidi, ivakaftori, lasidipiini, lapatinibi, linagliptiini, nilotinibi, estrogeeniä sisältävät ehkäisytabletit, patsopanibi, piparminttuöljy, propiveriini, ranitidiini, ranolatsiini, roksitromysiini, pomeranssi, takrolimuusi, tikagrelori ja tolvaptaani. Tämä luettelo ei ole kattava, ja lääkkeen määrääjien on tarkistettava mahdolliset</p>

Lääkevalmist eet	Vaikutukset lomitapidipitoisuuksiin	Samanaikaista käyttöä Lojuxtan kanssa koskeva suositus
		<p>CYP3A4-välitteiset yhteisvaikutukset Lojuxtan kanssa samanaikaisesti käytettäväksi tarkoitettujen lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoista.</p> <p>Useamman kuin yhden heikon CYP3A4:n estäjän samanaikaisesta käytämisestä koituvaa vaikutusta ei ole tutkittu, mutta lomitapidi-altistukseen kohdistuvan vaikutuksen oletetaan olevan suurempi kuin käytettäessä yksittäisiä estäjiä ja lomitapidia samanaikaisesti.</p> <p>Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilasta hoidetaan Lojuxta-hoidon aikana useammalla kuin yhdellä heikolla CYP3A4:n estäjällä.</p>
CYP3A4:n indusoiijat	CYP3A4:ää indusoivien lääkkeiden oletetaan nopeuttavan ja tehostavan lomitapidin metaboliaa, mikä puolestaan vähentää lomitapidin tehoa. Tehoon kohdistuva vaikutus todennäköisesti vaihtelee.	<p>Kun Lojuxtan kanssa käytetään samanaikaisesti CYP3A4:n indusoijia (joita ovat esimerkiksi aminoglutetimidi, nafsilliini, ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät, fenobarbitaali, rifampisiini, karbamatsepiini, pioglitasoni, mäkikuisma, glukokortikoidit, modafiniili ja fenytoiini), on otettava huomioon mahdollinen tehoon vaikuttava lääkkeiden yhteisvaikutus. LDL-kolesterolimääritykset suositellaan tehtäväksi tiheämmin edellä mainittujen lääkkeiden samanaikaisen käytön aikana. Jos CYP3A4:n indusoija on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön, Lojuxtan annoksen suurentamista tulee harkita, jotta halutun tehon säilyminen voidaan varmistaa.</p>
Sappihappoja sitovat aineet	Lomitapidin ja sappihappoja sitovien aineiden (resiinien, kuten kolesevelaamin ja kolestyramiinin) yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	<p>Koska sappihappoja sitovat aineet voivat häiritä suun kautta otettavien lääkkeiden imeytymistä, sappihappoja sitovat lääkkeet on otettava vähintään neljä tuntia ennen Lojuxtan ottamista tai aikaisintaan neljän tunnin kuluttua sen jälkeen.</p>

Lomitapidin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

HMG-CoA-reduktaasin estäjät ("statiinit")

Lomitapidi lisää statiinien pitoisuutta plasmassa. Kun 60 mg lomitapidiannoksia annettiin vakaaseen tilaan asti ennen 40 mg:n simvastatiiniannosta, simvastatiinihapon AUC-arvo suureni 68 prosenttia ja C_{max} -arvo 57 prosenttia. Kun 60 mg lomitapidiannoksia annettiin vakaaseen tilaan asti ennen 20 mg:n atorvastatiiniannosta, atorvastatiinihapon AUC-arvo suureni 52 prosenttia ja C_{max} -arvo 63 prosenttia. Kun 60 mg lomitapidiannoksia annettiin vakaaseen tilaan asti ennen 20 mg:n rosuvastatiiniannosta, rosuvastatiinin t_{max} piteni yhdestä neljään tuntiin, AUC suureni 32 prosenttia ja sen C_{max} pysyi

muuttumattomana. Simvastatiiniin liittyvän myopatian riski on annosriippuvainen. Lojuxtan käyttö on vasta-aiheista potilailla, joita hoidetaan suurilla simvastatiiniannoksilla (> 40 mg) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Kumariiniantikoagulantit

Kun 60 mg lomitapidiannoksia annettiin vakaaseen tilaan asti ja kuuden päivän ajan 10 mg:n varfariiniannoksen jälkeen, INR-arvo suureni 1,26-kertaiseksi. R(+)-varfariinin AUC-arvo suureni 25 prosenttia ja S(-)-varfariinin AUC-arvo 30 prosenttia. R(+)-varfariinin C_{max}-arvo kasvoi 14 prosenttia ja S(-)-varfariinin C_{max}-arvo 15 prosenttia. Kumariineja (kuten varfariinia) ja Lojuxtaa samanaikaisesti käyttävien potilaiden INR-arvo on määritettävä ennen Lojuxta-hoidon aloittamista, ja sitä on seurattava säännöllisesti. Kumariinien annostusta on muutettava kliinisesti asianmukaisella tavalla (ks. kohta 4.4).

Fenofibraatti, niasiini ja etsetimibi

Kun lomitapidia annettiin vakaaseen tilaan asti ennen 145 mg:n annosta mikronisoitua fenofibraattia, 1 000 mg:n annosta depotmuotoista niasiinia tai 10 mg:n annosta etsetimibiä, altistuksen näille lääkevalmisteille ei havaittu muuttuneen kliinisesti merkittävästi. Annosta ei tarvitse muuttaa, kun näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti Lojuxtan kanssa.

Ehkäisytabletit

Kun 50 mg lomitapidiannoksia annettiin vakaaseen tilaan asti yhdessä estrogeenipohjaisen ehkäisytabletin kanssa, ei havaittu kliinisesti merkittävää eikä tilastollisesti merkitsevää vaikutusta ehkäisytabletin ainesosien (etinyyliestradioli ja 17-diasetyylinorgestimaatti) farmakokinetiikkaan. Lomitapidin ei oleteta vaikuttavan suoraan estrogeenipohjaisten ehkäisytablettien tehoon, mutta ripuli ja/tai oksentelu voi heikentää hormonin imeytymistä. Pitkittyneen tai vaikean, yli kaksi päivää kestävä ripulin ja/oksentelun yhteydessä on käytettävä ylimääräistä ehkäisyä seitsemän päivän ajan sen jälkeen, kun oireet ovat hävinneet.

P-gp-substraattit

Lomitapidi estää P-gp:tä *in vitro*, ja se saattaa lisätä P-gp-substraattien imeytymistä. Lojuxtan samanaikainen antaminen P-gp-substraattien (joita ovat esimerkiksi aliskireeni, ambrisentaani, kolkisiini, dabigatranieteksilaatti, digoksiini, everolimuusi, feksofenadiini, imatinibi, lapatinibi, maraviroki, nilotinibi, posakonatsoli, ranolatsiini, saksagliptiini, sirolimuusi, sitagliptiini, talinololi, tolvaptaani ja topotekaani) kanssa voi lisätä P-gp-substraattien imeytymistä. P-gp-substraattien annoksen pienentämistä tulee harkita, kun niitä käytetään samanaikaisesti Lojuxtan kanssa.

Lääkkeiden yhteisvaikutusten in vitro -määritykset

Lomitapidi estää CYP3A4:ää. Lomitapidi ei indusoi CYP-entsyymejä 1A2, 3A4 ja 2B6, eikä se estä CYP-entsyymejä 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ja 2E1. Lomitapidi ei ole P-gp-substraatti, vaan se estää P-gp:tä. Lomitapidi ei estä BCRP-kuljetusproteiinia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Käyttö naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi

Jos potilas on nainen ja voi tulla raskaaksi, on varmistettava ennen hoidon aloittamista, ettei hän ole raskaana. Lisäksi on annettava asianmukaista neuvontaa tehokkaista ehkäisymenetelmistä, ja tehokas ehkäisy on aloitettava. Estrogeenipohjaisia ehkäisytabletteja käyttäville potilaille on kerrottava mahdollisesta ehkäisytehon heikkenemisestä ripulin ja/tai oksentelun yhteydessä. Lisäehkäisyä on käytettävä, kunnes oireet häviävät (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Lojuxta on vasta-aiheista raskauden aikana. Sen käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole luotettavaa tietoa. Eläinkokeissa on havaittu kehitystoksisuutta (teratogeenisyys, alkiotoksisuus, ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö lomitapidi ihmisen rintamaitoon. Koska lomitapidilla toteutettujen eläinkokeiden löydösten perusteella lomitapidi voi aiheuttaa haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3), on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Lojuxta-hoito ottaen huomioon, miten tärkeä lääke on äidille.

Hedelmällisyys

Kun uros- ja naarasrotille annettiin lomitapidia niin, että systeemisen altistuksen (AUC) arvioitiin olevan 4–5 kertaa suurempi kuin ihmisten altistus suurimmalla suositellulla annoksella (ks. kohta 5.3), niissä ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Lojuxta-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vakavimmat haittavaikutukset hoidon aikana olivat maksan aminotransferaasien poikkeavat arvot (ks. kohta 4.4).

Yleisimmät haittavaikutukset kohdistuivat ruoansulatuskanavaan. Vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa 27 potilasta 29:stä (93 prosenttia) ilmoitti ruoansulatuskanavan haittavaikutuksista. Ripulia esiintyi 79 prosentilla potilaista, pahoinvointia 65 prosentilla, dyspepsiaa 38 prosentilla ja oksentelua 34 prosentilla. Muita vaikutuksia, joita vähintään 20 prosenttia potilaista ilmoitti, olivat vatsakipu, epämiellyttävä tunne vatsan alueella, vatsan alueen turvotus, ummetus ja ilmavaivat. Ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia ilmeni useimmiten siinä vaiheessa tutkimusta, kun annosta suurennettiin, ja ne vähenivät, kun suurin potilaiden sietämä lomitapidiannos saatiin määritettyä.

Vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa kuusi potilasta 29:stä (21 prosenttia) ilmoitti vaikeita ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia, joista yleisimmät olivat ripuli (neljä potilasta, 14 prosenttia), oksentelu (kolme potilasta, 10 prosenttia) ja vatsan alueen kipu, turvotus ja/tai epämiellyttävä tunne (kaksi potilasta, 7 prosenttia). Neljä potilasta (14 prosenttia) keskeytti tutkimuksen ennenaikaisesti ruoansulatuskanavan haittavaikutusten vuoksi.

Yleisimmät ilmoitetut vaikeat haittavaikutukset olivat ripuli (neljä potilasta, 14 prosenttia), oksentelu (kolme potilasta, 10 prosenttia) sekä vatsan alueen turvotus ja kohonneet ALAT-arvot (kaksi potilasta kummassakin, 7 prosenttia).

Taulukko haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmäluokittain ja yleisyyden mukaan yleisimmästä alkaen. Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 3 sisältää luettelon kaikista haittavaikutuksista, joita vaiheen 2 tutkimuksessa (UP1001) ja vaiheen 3 tutkimuksessa (UP1001/AEGR-733-005) tai sen jatkotutkimuksessa (AEGR-733-012) hoidettujen 35 potilaan keskuudesta ilmoitettiin.

Taulukko 3: Haittavaikutusten esiintymistiheys HoFH-potilailla

Elinjärjestelmä	Esiintymis- tiheys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleinen	Maha-suolitulehdus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Heikentynyt ruokahalu
	Tunteamaton	Nestehukka
Hermosto	Yleinen	Huimaus Päänsärky Migreeni
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli Pahoinvointi Oksentelu Epämiellyttävä tunne vatsan alueella Dyspepsia Vatsakipu Ylävatsakipu Ilmavaivat Vatsan alueen turvotus Ummetus
	Yleinen	Mahatulehdus Voimakas ulostuspakko Ilman nieleminen Välitön ulostustarve Röyhtäily Ulostustiheyden lisääntyminen Mahalaukun laajentuma Mahalaukun toimintahäiriöt Ruokatorven refluksitauti Peräpukamiin liittyvä verenvuoto Mahansisällön nousu suuhun
Maksa ja sappi	Yleinen	Rasvamaksa Hepatotoksisuus Hepatomegalia
Iho ja ihonalainen kudus	Yleinen	Mustelmat Papulat Punoittava ihottuma Ksantooma
	Tunteamaton	Hiustenlähtö
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tunteamaton	Myalgia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsytys
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus Suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus Painonlasku
	Yleinen	Suurentunut INR-arvo Suurentunut veren alkaalisen fosfaatin pitoisuus Pienentynyt veren kaliumpitoisuus Pienentynyt karoteenipitoisuus Epänormaali INR-arvo Epänormaali maksan toimintakokeen tulos Pidentynyt protrombiiniaika Kohonneet transaminaasiarvot Pienentynyt E-vitamiinipitoisuus Pienentynyt K-vitamiinipitoisuus

Taulukko 4 sisältää luettelon kaikista haittavaikutuksista niiltä potilailta, jotka saivat lomitapidia monoterapiana (N = 291) vaiheen 2 tutkimuksissa, joihin osallistuneiden potilaiden LDL-kolesteroliarvo oli kohonnut (N = 462).

Taulukko 4: Haittavaikutusten esiintymistiheys potilailla, joiden LDL-kolesteroliarvo on kohonnut

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	Melko harvinainen	Maha-suolitulehdus Maha-suolikanavan infektio Influenssa Nenänielun tulehdus Sivuontelotulehdus
Veri ja imukudos	Melko harvinainen	Anemia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Heikentynyt ruokahalu
	Melko harvinainen	Dehydraatio Lisääntynyt ruokahalu
Hermosto	Melko harvinainen	Parestesiat Uneliaisuus
Silmät	Melko harvinainen	Silmien turvotus
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Kiertohuimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Nielun leesio Liman valuminen nieluun
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli Pahoinvointi Ilmavaivat
	Yleinen	Ylävatskipu Vatsan alueen turvotus Vatskipu Oksentelu Epämiellyttävä tunne vatsan alueella Dyspepsia Röyhtäily Alavatskipu Ulostustiheyden lisääntyminen
	Melko harvinainen	Suun kuivuminen Kova uloste Ruokatorven refluksitauti Vatsan alueen arkuus Epämiellyttävä tunne epigastriumalueella Mahalaukun laajentuma Verioksentelu Verenvuoto ruoansulatuskanavan alaosaan Ruokatorvitulehdus
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Hepatomegalia
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Rakkulat Kuiva iho Liikahikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihaskouristukset
	Melko harvinainen	Nivelkipu Lihaskipu Raajakipu Nivelturvotus Lihasten nykiminen
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Verivirtsaisuus

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsytys Voimattomuus
	Melko harvinainen	Rintakipu Vilunväristykset Nopea kylläisyyden tunne Kävelyhäiriöt Huonovointisuus Kuume
Tutkimukset	Yleinen	Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus Suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus Suurentunut maksaentsyymipitoisuus Epänormaali maksan toimintakokeen tulos Neutrofiilien määrän väheneminen Valkosolujen määrän väheneminen
	Melko harvinainen	Painonlasku Veren suurentunut bilirubiinipitoisuus Suurentunut gammaglutamyyli-transferaasipitoisuus Suurentunut neutrofiilien prosenttiosuus Proteinuria Pidentynyt protrombiiniaika Epänormaali keuhkotoimintakokeen tulos Valkosolujen määrän suureneminen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksessa potilasta on hoidettava oireenmukaisesti, ja tukitoimiin on ryhdyttävä tarpeen mukaan. Maksakoetuloksia on seurattava. Hemodialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä, sillä lomitapidi sitoutuu suuressa määrin proteiineihin.

Jyrsijöillä suun kautta annetut lomitapidin kerta-annokset, jotka olivat ≥ 600 kertaa suurempia kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos (1 mg/kg), olivat hyvin siedettyjä. Kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettu enimmäisannos oli 200 mg:n kerta-annos, josta ei aiheutunut haittavaikutuksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lipidejä muuntavat lääkeaineet, muut lipidejä muuntavat lääkeaineet, ATC-koodi: C10AX12

Vaikutusmekanismi

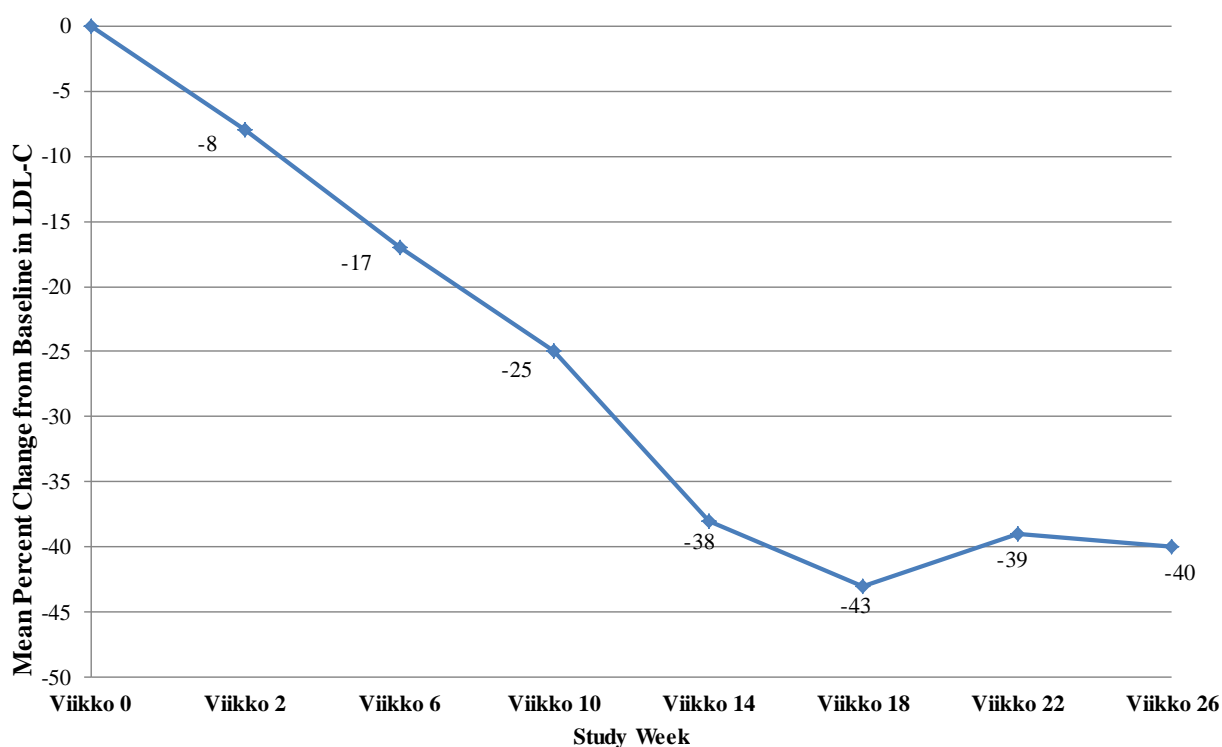
Lomitapidi on mikrosomaalisen kuljettajaproteiinin (MTP:n) selektiivinen estäjä. Tämä kuljettajaproteiini on solunsisäinen lipidejä kuljettava proteiini, jota esiintyy solulimakalvoston lumenissa. Se sitoo ja kuljettaa yksittäisiä lipidimolekyylejä kalvojen välillä. MTP:llä on keskeinen merkitys apo B:tä sisältävien lipoproteiinien muodostumisessa maksassa ja suolistossa. MTP:n estäminen vähentää lipoproteiinien erittymistä ja lipoproteiinien kuljettamien lipidien, myös kolesterolin ja triglyseridien, pitoisuutta verenkierrossa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Yhden tutkimushaaran sisältävässä avoimessa tutkimuksessa (UP1002/AEGR-733-005) arvioitiin lomitapidin tehoa ja turvallisuutta, kun aikuiset HoFH-potilaat käyttivät sitä vähärasvaisen ruokavalion ja muiden lipidipitoisuutta pienentävien hoitojen rinnalla. Potilaita ohjeistettiin noudattamaan vähärasvaista ruokavaliota (alle 20 prosenttia kaloreista rasvasta) ja jatkamaan lipidipitoisuutta pienentävää hoitoaan (myös afereesia, mikäli käytössä) kuuden viikon ajan ennen tutkimuksen lähtötilannetta ja vähintään viikolle 26 saakka. Lomitapidin annosta suurennettiin viidestä milligrammasta yksilöllisesti määritettyyn suurimpaan siedettyyn annokseen (enintään 60 mg). Viikon 26 jälkeen potilaat jatkoivat lomitapidin käyttöä, jotta pitempiaikaisen hoidon vaikutukset voitiin määrittää, ja he saivat muuttaa muita lipidipitoisuutta pienentäviä hoitojaan. Tutkimuksessa hoito kesti yhteensä 78 viikkoa.

Tutkimukseen osallistui 29 potilasta, joista 23 jatkoi viikolle 78. Potilaista 16 oli miehiä (55 prosenttia) ja 13 naisia (45 prosenttia). Keski-ikä oli 30,7 vuotta, ja ikä vaihteli 18–55 vuoden välillä. Lomitapidin keskimääräinen annos oli 45 mg viikolla 26 ja 40 mg viikolla 78. Viikolla 26 LDL-kolesteroliarvon keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteen arvoon nähden oli -40 prosenttia ($p < 0,001$) ITT-populaatiossa (hoitoaikomuspopulaatio, Intent To Treat). Keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikolle 26 on esitetty kuvassa 1. Jokaisessa arvioinnissa on käytetty viimeistä saatavilla ollutta havaintoa (LOCF).

Kuva 1: LDL-kolesteroliarvon keskimääräinen prosentuaalinen muutos keskeisessä tehokkuustutkimuksessa UP1002/AEGR-733-005 lähtötilanteesta viikolle 26 (ensisijainen päätetapahtuma); kaikissa arvioinneissa käytettiin viimeistä saatavilla ollutta havaintoa (LOCF) (N = 29)



Taulukko 5 sisältää lipidi- ja lipoproteiiniarvojen muutokset lomitapidihoidon viikkoihin 26 ja 78 mennessä.

Taulukko 5: Lipidien ja lipoproteiinien absoluuttiset arvot ja prosentuaaliset muutokset lähtötilanteesta viikoille 26 ja 78 (keskeinen tehokkuustutkimus UP1002/AEGR-733-005)

Parametri (yksiköt)	Lähtötilante	Viikko 26/LOCF (N = 29)			Viikko 78 (N = 23)		
	Keskiarvo (SD)	Keskiarvo (SD)	%-muutos	p-arvo ^b	Keskiarvo (SD)	%-muutos	p-arvo ^b
LDL-kolesteroli, suora (mg/dl)	336 (114)	190 (104)	-40	< 0,001	210 (132)	-38	< 0,001
Kokonaiskolesteroli (mg/dl)	430 (135)	258 (118)	-36	< 0,001	281 (149)	-35	< 0,001
Apolipoproteiini B (apo B) (mg/dl)	259 (80)	148 (74)	-39	< 0,001	151 (89)	-43	< 0,001
Triglyseridit (mg/dl) ^a	92	57	-45	0,009	59	-42	0,012
Non-HDL-kolesteroli (mg/dl)	386 (132)	217 (113)	-40	< 0,001	239 (146)	-39	< 0,001
VLDL-kolesteroli (mg/dl)	21 (10)	13 (9)	-29	0,012	16 (15)	-31	0,013
Lipoproteiini (a) (Lp(a)) (nmol/l) ^a	66	61	-13	0,094	72	-4	< 0,842
HDL-kolesteroli (mg/dl)	44 (11)	41 (13)	-7	0,072	43 (12)	-4,6	0,246

^a Triglyseridipitoisuuksien ja Lp(a)-arvon kohdalla esitetään mediaani. p-arvo perustuu keskimääräiseen prosentuaaliseen muutokseen.

^b p-arvo, joka koskee keskimääräistä prosentuaalista muutosta lähtötilanteesta, perustuu parittaiseen t-testiin.

Sekä viikolla 26 että viikolla 78 LDL-kolesterolipitoisuus, kokonaiskolesterolipitoisuus, apo B -pitoisuus, triglyseridipitoisuus, non-HDL-kolesteroli ja VLDL-kolesterolipitoisuus olivat pienentyneet merkitsevästi. HDL-kolesterolipitoisuudet olivat trendinomaisesti pienempiä viikolla 26 ja palautuivat lähtötilanteen arvoihin viikkoon 78 mennessä.

Lojuxtan vaikutusta kardiovaskulaariseen sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen ei ole selvitetty.

Lähtötilanteessa 93 prosenttia potilaista käytti statiineja, 76 prosenttia etsetimibiä, 10 prosenttia niasiinia, 3 prosenttia sappihappoja sitovaa lääkettä, ja 62 prosenttia kävi afereesissa. Potilaita oli yhteensä 23, ja heistä viidellätoista (65 prosenttia) lipidipitoisuutta pienentävää hoitoa vähennettiin viikkoon 78 mennessä. Tämä luku sisältää suunnitellut ja suunnittelemattomat vähennykset/keskeytykset. Kolmestatoista potilaasta, jotka kävivät afereesissa viikolla 26, kolme lopetti sen, ja käyntejä harvennettiin kolmelta potilaalta, joiden LDL-kolesteroliarvot pysyivät silti pieninä viikolle 78 saakka. Lipidipitoisuutta pienentävien taustahoitojen (mm. afereesin) vähentämisen kliininen hyöty ei ole varmaa.

Niistä 23 potilaasta, jotka jatkoivat tutkimusta viikolle 78, 19:llä (83 prosentilla) LDL-kolesteroliarvo pieneni \geq 25 prosenttia. Näistä potilaista kahdeksalla (35 prosentilla) LDL-kolesteroliarvo oli tällöin $<$ 100 mg/dl ja yhdellä se oli $<$ 70 mg/dl.

Tässä tutkimuksessa kymmenen potilaan ASAT- ja/tai ALAT-arvo kohosi tasolle $>$ 3 x ULN (ks. Taulukko 6).

Taulukko 6: Maksan toimintakoetulosten suurimmat arvot ensimmäisen annoksen jälkeen (keskeinen tehokkuustutkimus UP1002/AEGR-733-005)

Parametri/poikkeavuus	N (%)
ALAT	
Arvioitujen potilaiden lukumäärä	29
> 3 – ≤ 5 x ULN	6 (20,7)
> 5 – ≤ 10 x ULN	3 (10,3)
> 10 – ≤ 20 x ULN	1 (3,4)
> 20 x ULN	0
ASAT	
Arvioitujen potilaiden lukumäärä	29
> 3 – ≤ 5 x ULN	5 (17,2)
> 5 – ≤ 10 x ULN	1 (3,4)
> 10 – ≤ 20 x ULN	0
> 20 x ULN	0

Yli viisi kertaa ULN-arvoa suurempia ALAT- ja/tai ASAT-arvoja hoidettiin pienentämällä annosta tai keskeyttämällä lomitapidin annostelu tilapäisesti. Kaikki potilaat pystyivät jatkamaan tutkimuslääkkeen käyttöä. Kliinisesti merkittävää suurenemista kokonaisbilirubiinin tai alkaalisen fosfataasin arvoissa ei havaittu. Maksan rasvapitoisuus mitattiin prospektiivisesti kaikilta soveltuvilta potilailta magneettispektroskopiolla kliinisen tutkimuksen aikana (Taulukko 7). Tiedot potilaista, joiden mittaukset toistettiin lomitapidin lopettamisen jälkeen, osoittavat, että maksarasvan kertyminen korjaantuu, muttei tiedetä, jääkö siitä histologisia jälkiseurauksia.

Taulukko 7: Maksan rasvaprosentin suurimmat kategoriset muutokset (keskeinen tehokkuustutkimus UP1002/AEGR-733-005)

Maksan rasvaprosentin suurin absoluuttinen kasvu	Tehokkuusvaihe viikot 0-26 N (%)	Turvallisuusvaihe viikot 26-78 N (%)	Koko tutkimus viikot 0-78 N (%)
Arvioitujen potilaiden lukumäärä	22	22	23
≤ 5 %	9 (41)	6 (27)	5 (22)
> 5 % – ≤ 10 %	6 (27)	8 (36)	8 (35)
> 10 % – ≤ 15 %	4 (18)	3 (14)	4 (17)
> 15 % – ≤ 20 %	1 (5)	4 (18)	3 (13)
> 20 % – ≤ 25 %	1 (5)	0	1 (4)
> 25 %	1 (5)	1 (5)	2 (9)

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Lojuxta-valmisteen käytöstä HoFH:n hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhtenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otetun lomitapidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on seitsemän prosenttia. Vaikuttavan aineen kulkeutuminen suoliston seinämän läpi ei rajoita imeytymistä, vaan siihen vaikuttaa ensisijaisesti laaja alkureitin metabolia. Lomitapidin huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 4–8 tunnin kuluttua siitä, kun lääke oli otettu suun kautta. Suun kautta otettavien kerta-annosten osalta lomitapidin farmakokinetiikka on suunnilleen suhteessa annokseen terapeuttisella alueella. Yli

60 mg:n suuruisten annosten kohdalla on taipumusta ei-lineaarisuuteen. Tällaisia annoksia ei suositella.

Toistuvaisannosten jälkeen C_{max} ja AUC suurenivat suunnilleen suhteessa lomitapidiannokseen. C_{max} ja AUC suurenivat runsasrasvaisen aterian jälkeen (77 prosenttia ja 58 prosenttia) ja vähärasvaisen aterian jälkeen (70 prosenttia ja 28 prosenttia). Lomitapidin kertyminen plasmassa vastasi kerta-annoksen perusteella ennustettua kertymistä, kun yli 25 mg:n annos otettiin suun kautta kerran päivässä enintään neljän viikon ajan. Lomitapidin AUC-arvon yksilöllinen vaihtelu oli noin 50 prosenttia.

Vakaassa tilassa lomitapidin kumulaatio oli 2,7, kun annos oli 25 mg, ja 3,9, kun annos oli 50 mg.

Jakautuminen

Laskimoannostelun jälkeen lomitapidin jakautumistilavuus oli suuri (keskiarvo = 1 200 litraa) huolimatta siitä, että myös sitoutuminen plasman proteiineihin oli suurta (> 99,8 prosenttia). Eläinkokeissa lomitapidi konsentroitui voimakkaasti maksaan (200-kertaisesti).

Biotransformaatio

Lomitapidi metaboloituu laajasti ennen muuta CYP3A4:n kautta. CYP:n isoformit 2E1, 1A2, 2B6, 2C8 ja 2C19 osallistuvat metaboliaan vähemmän, kun taas isoformit 2D6 ja 2C9 eivät osallistu lomitapidin metaboliaan.

Eliminaatio

Kun terveille koehenkilöille annettiin annos radioleimattua oraaliuosta, 93 prosenttia annetusta annoksesta erittyi virtsaan ja ulosteeseen. Noin 33 prosenttia radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan metaboliitteina. Loppuosuus erittyi ulosteeseen pääasiassa hapettuneina metaboliitteina. Lomitapidin eliminaation puoliintumisaika oli suurin piirtein 29 tuntia.

Erityispopulaatioryhmät

Kliinisessä avaintutkimuksessa analysoitiin tietoja sen selvittämiseksi, miten mahdolliset kovariaatit vaikuttavat lomitapidialtistukseen. Tutkituista parametreista (rotu, painoindeksi, sukupuoli, paino, ikä) vain painoindeksi voitiin luokitella mahdolliseksi kovariaatiksi.

Ikä ja sukupuoli

Iällä (18–64 vuotta) tai sukupuolella ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta lomitapidin farmakokinetiikkaan. Lomitapidia ei ole tutkittu 65 vuotta täyttäneillä potilailla.

Rotu

Valkoihoisten tai latinalaisamerikkalaisten potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Tietoja ei ole riittävästi sen määrittämiseen, onko Lojuxtan annosta muutettava muilla roduilla. Koska lääkevalmistetta kuitenkin annostellaan suurenevin annoksin potilaan yksilöllisen turvallisuuden ja sietokyvyn mukaisesti, annostusta ei suositella muutettavaksi rodun perusteella.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden osalta lomitapidia tutkittiin vain potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien, hemodialyysissä käyvien potilaiden parissa tehty farmakokineettinen tutkimus osoitti, että lomitapidin keskipitoisuus plasmassa lisääntyi 36 prosenttia verrattuna terveisiin verrokkipotilaisiin. Lomitapidin terminaalinen puoliintumisaika ei muuttunut.

Maksan vajaatoiminta

Eräissä avoimissa kerta-annostutkimuksissa 60 mg:n lomitapidiannoksen farmakokinetiikkaa arvioitiin terveillä vapaaehtoisilla, joiden maksa toimi normaalisti. Heitä verrattiin potilaisiin, joilla oli lievä

(Child–Pugh-luokka A) ja keskivaikea (Child–Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta. Terveisiin vapaaehtoisiin verrattuna lomitapidin AUC- ja C_{max} -arvot olivat 164 prosenttia ja 361 prosenttia suuremmat potilailla, jotka sairastivat keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa. Lievästä maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla lomitapidin AUC- ja C_{max} -arvot olivat 47 prosenttia ja 4 prosenttia suuremmat kuin terveillä vapaaehtoisilla. Lojuxtaa ei ole tutkittu potilailla, jotka sairastavat vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-pisteet 10–15).

Pediatriset potilaat

Lomitapidia ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla lapsilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Jyrsijöillä ja koirilla tehdyissä toistuvaisannosten toksisuustutkimuksissa, joissa lääke otettiin suun kautta, tärkeimmät lääkkeeseen liittyvät löydökset olivat lipidien kertyminen ohutsuoleen ja/tai maksaan. Tähän liittyi myös seerumin kolesteroli- ja/tai triglyseridipitoisuuden pieneneminen. Nämä muutokset johtuvat lomitapidin vaikutusmekanismista. Muita maksaan liittyviä muutoksia rotilla ja koirilla tehdyissä toistuvaisannosten toksisuustutkimuksissa olivat seerumin aminotransferaasipitoisuuksien kasvaminen, subakuutti tulehdus (vain rotilla) ja yksittäisten solujen nekroosi. Koirilla tehdyssä yhden vuoden mittaisessa toistuvaisannostutkimuksessa ei havaittu mikroskooppisia muutoksia maksassa, vaikkakin narttujen seerumin ASAT-arvo oli hieman kohonnut.

Jyrsijöillä havaittiin keuhkojen histiosytoosia. Koirilla havaittiin punasoluparametrien pienenemistä sekä poikilosytoosia ja/tai anisosytoosia. Lisäksi koirilla havaittiin kiveksiin kohdistuvaa toksisuutta annoksilla, jotka olivat 205-kertaiset verrattuna ihmisen altistukseen (AUC) 60 mg:n annoksella. Tämä tutkimus kesti kuusi kuukautta. Kiveksiin kohdistuvia haittavaikutuksia ei sen sijaan havaittu vuoden pituisessa tutkimuksessa, jossa koirien altistus oli 64-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen 60 mg:n annoksella.

Hiirillä tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa lääkettä annettiin ravinnon mukana, lomitapidia annosteltiin enintään 104 viikon ajan annoksina, jotka vaihtelivat välillä 0,3–45 mg painokiloa kohti päivässä. Maksan adenoomien ja karsinoomien ilmaantuvuus lisääntyi tilastollisesti merkitsevästi annoksilla, jotka olivat uroksilla $\geq 1,5$ mg painokiloa kohti päivässä (≥ 2 kertaa ihmisen altistus 60 mg:n päivittäisannoksella AUC-arvon perusteella) ja naarailla $\geq 7,5$ mg painokiloa kohti päivässä (≥ 9 kertaa ihmisen altistus 60 mg:n päivittäisannoksella AUC-arvon perusteella). Ohutsuolen karsinoomien ja/tai yhdistetty adenoomien ja karsinoomien (harvinaisia kasvaimia hiirillä) ilmaantuvuus lisääntyi merkitsevästi, kun urosten annokset olivat ≥ 15 mg painokiloa kohti päivässä (≥ 26 kertaa ihmisen altistus 60 mg:n annoksella AUC-arvon perusteella) ja naaraiden annokset 15 mg painokiloa kohti päivässä (22 kertaa ihmisen altistus 60 mg:n annoksella AUC-arvon perusteella).

Rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa lääkettä annettiin suun kautta, lomitapidia annosteltiin enintään 99 viikon ajan. Urosten annokset olivat enintään 7,5 mg painokiloa kohti päivässä ja naaraiden enintään 2,0 mg painokiloa kohti päivässä. Fokaalista maksafibroosia havaittiin sekä uroksilla että naarailla, ja maksan kystistä degeneraatiota havaittiin vain uroksilla. Haiman asinussolujen adenoomien ilmaantuvuuden havaittiin lisääntyneen suuren annoksen saaneilla uroksilla, kun altistus oli AUC-arvon perusteella kuusinkertainen verrattuna ihmisen altistukseen 60 mg:n annoksella.

Lomitapidi ei ollut mutageeninen tai genotoksinen usean *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksen sarjassa.

Lomitapidi ei vaikuttanut naarasrottien lisääntymistoimintoihin, kun annos oli enintään 1 mg painokiloa kohti, eikä urosrottien lisääntymistoimintoihin, kun annos oli enintään 5 mg painokiloa kohti. Näillä annoksilla systeeminen altistus arvioitiin neljä kertaa (naaraat) ja viisi kertaa (urokset) suuremmaksi kuin ihmisen altistus 60 mg:n annoksella AUC-arvon perusteella.

Lomitapidi oli rotilla teratogeeninen, vaikkei emoon kohdistuvaa toksisuutta esiintynytäkään; arvioitu altistus (AUC) oli tällöin kaksinkertainen verrattuna ihmisen altistukseen 60 mg:n annoksella. Kaneilla alkio- ja sikiötoksisuudesta ei ollut näyttöä, kun annos oli kehon pinta-alaan nähden kolminkertainen

verrattuna ihmisille suositeltuun enimmäisannokseen (60 mg). Kaneilla havaittiin alkio- ja sikiötoksisuutta mutta ei emoon kohdistuvaa toksisuutta, kun annos oli $\geq 6,5$ -kertainen verrattuna ihmisille suositeltuun enimmäisannokseen. Freteillä lomitapidi aiheutti sekä emoon kohdistuvaa toksisuutta että teratogeenisuutta annoksella, joka oli < 1 -kertainen verrattuna ihmisille suositeltuun enimmäisannokseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosimonohydraatti
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Lojuxta 5 mg, 10 mg kovat kapselit

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)

Lojuxta 20 mg kovat kapselit

Liivate
Titaanidioksidi (E171)

Lojuxta 30 mg kovat kapselit

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltaista rautaoksidia (E172).

Lojuxta 40 mg, 60 mg kovat kapselit

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Keltaista rautaoksidia (E172).

Painomuste

Shellakka
Musta rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

HDPE-purkki, jossa on polyesteri/alumiinifolio/kartonki-induktiosinetti ja polypropeenikierrekorkki.

Pakkauskoot ovat:

28 kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31. heinäkuuta 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. toukokuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Diapharm GmbH & Co. KG
Am Mittelhafen 56
48155 Münster
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan on toimitettava perehdytyspaketti ennen lääkevalmisteen markkinoille tuloa kaikille lääkäreille, joiden oletetaan määräävän/käyttävän lomitapidia.

Lääkäriin perehdytyspakettiin tulee sisältyä

- valmisteyhteenvedo
- lääkkeen määrääjälle tarkoitettu opas
- potilasesitteet
- potilaskortit.

Myyntiluvan haltijan on sovittava perehdytysmateriaalien sisällöstä ja muodosta sekä viestintäsuunnitelmasta kunkin jäsenvaltion toimivaltaisen kansallisen viranomaisen kanssa ennen jakelun aloittamista kyseisen jäsenvaltion alueella.

Lääkkeen määräjälle tarkoitettun oppaan on sisällettävä seuraavat tärkeät tiedot:

Asianmukainen potilasvalinta

- Lojuxta-hoidon saa aloittaa lääkäri, jolla on kokemusta rasva-aineenvaihdintahäiriöiden hoidosta, ja tällaisen lääkärin tulee myös valvoa hoitoa.
- Maininta siitä, että Lojuxta oli teratogeeninen ei-kliinisissä tutkimuksissa ja että hedelmällisessä iässä olevat naiset eivät saa olla raskaana ja että heidän tulee käyttää tehokasta ehkäisyä ennen hoidon aloittamista.

Ruoansulatuskanavaan kohdistuvat vaikutukset

- Tiedot haittavaikutuksista, joita ovat esimerkiksi ripuli, pahoinvointi, ilmavaivat, vatsakipu tai epämiellyttävä tunne vatsan alueella, vatsan alueen turvotus, oksentelu, dyspepsia, röyhtäily ja heikentynyt ruokahalu.
- Käytön vasta-aiheisuus potilailla, joilla tiedetään olevan merkittävä tai krooninen suolistosairaus, kuten tulehduksellinen suolistosairaus tai imeytymishäiriö.
- Ohjeet Lojuxtan annoksen suurentamisesta vähitellen lääkkeen siedettävyyden parantamiseksi.
- Ohjeet potilaille seuraavista seikoista:
 - Tarve noudattaa vähärasvaista ruokavaliota (ts. potilaiden tulee noudattaa ruokavaliota, jossa alle 20 prosenttia energiasta saadaan rasvasta)
 - Lääkkeen ottamisen ajoitus (Lojuxta on otettava tyhjään mahaan aikaisintaan kahden tunnin kuluttua ilta-ateriasta)
 - Tarve ottaa päivittäin ravintolisiä (ts. 400 ky E-vitamiinia, noin 200 mg linolihappoa, 110 mg eikosapentaeenihappoa [EPA], 210 mg alfa-linoleenihappoa [ALA] ja 80 mg dokosaheksaeenihappoa [DHA] päivässä).

Kohonneisiin aminotransferaasiarvoihin ja etenevään maksasairauteen liittyvät maksatapahtumat

- Tieto siitä, että lääke on vasta-aiheinen potilailla, joilla on entuudestaan keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta tai maksasairaus, mukaan luettuina potilaat, joiden maksan toimintakokeiden tulokset ovat pitkäaikaisesti poikkeavia selittämättömästä syystä
- Tieto kliinisistä löydöksistä (ts. maksaentsyymiarvojen suurentuminen ja steatoosi) potilailla, joita hoidettiin Lojuxtalla sen kehittämisvaiheen aikana
- Kehotus noudattaa varovaisuutta, jos Lojuxtaa käytetään muiden hepatotoksisten lääkevalmisteiden kanssa, ja kehotus tihentää maksakokeiden seuranta
- Potilaiden informointi samanaikaiseen alkoholinkäyttöön liittyvästä riskistä
- Kehotus seurata maksan toimintaa (eli mitata maksan entsyymi- ja kokonaisbilirubiiniarvot) ennen Lojuxta-hoitoa ja sen aikana sekä järjestää rutiiniseulontaa mahdollisen steatohepatiitin ja maksafibroosin havaitsemiseksi, mm. tarkat ohjeet lähtötilanteessa ja vuosittain tehtävistä laboratoriotesteistä seuraavasti:
 - Kudoksen elastisuuden kuvantaminen, esimerkiksi Fibroscan, ultraäänitekniikkaan perustuva ARFI tai magneettielastografia
 - Biomarkkereiden mittaaminen ja/tai pisteytysmenetelmät. Tähän on sisällyttävä vähintään yksi markkeri kaikista seuraavista luokista:
 - Gamma-GT, seerumin albumiini (maksavaurio)
 - Erittäin herkkä C-reaktiivinen proteiini (hs-CRP), lasko, sytokeratiini 18 -fragmentti, NASH-koe (maksatulehdus)
 - Maksafibroosin testisarja ELF, Fibrometer, ASAT/ALAT-suhde, FIB-4-pisteytys, Fibrotest (maksafibroosi).

Lääkkeen käyttö hedelmällisissä iässä olevilla naisilla

- Maininta siitä, että lomitapidi oli teratogeeninen ei-kliniisissä tutkimuksissa ja että se on vasta-aiheinen naisilla, jotka ovat raskaana tai saattavat tulla raskaaksi. Raskaaksi tuleville naisille on annettava neuvontaa, ja heidät on lähetettävä teratologian asiantuntijalääkärille.
- Ennen kuin hedelmällisessä iässä oleva nainen aloittaa hoidon:
 - On varmistettava, ettei nainen ole raskaana.
 - Naiselle on annettava asianmukaista neuvontaa tehokkaista ehkäisymenetelmistä, ja tehokas ehkäisy on aloitettava.
- Varoitus siitä, että ehkäisytablettien teho saattaa heikentyä ripulin tai oksentelun takia, ja että ylimääräistä ehkäisyä on käytettävä seitsemän päivän ajan oireiden häviämisen jälkeen.
- Naisten on kerrottava lääkäriin välittömästi, jos he epäilevät olevansa raskaana.

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

- Tietoa yhteisvaikutuksista seuraavien aineiden kanssa: CYP3A4:n estäjät ja indusoijat, kumariiniantikoagulantit, statiinit, P-gp-substraattit, ehkäisytabletit, sappihappoja sitovat lääkeaineet ja greippimehu.
- Rasvahappolisien ja rasvaliukoisten vitamiinilisten tärkeys.
- Ravintolisien ottaminen on varmennettava säännöllisillä seurantakäynneillä, ja niiden tärkeyttä on korostettava.

Potilasopetusmateriaalit

Tieto siitä, että lääkkeen määrääjille tarkoitettussa paketissa olevia potilasopetusmateriaaleja voi käyttää myös potilaiden neuvonnassa.

Kaikille potilaille on annettava omat kappaleet potilasesitteestä ja potilaskortista, kun Lojuxta-hoito aloitetaan.

Potilaille on kerrottava, että heidän on pidettävä potilaskortti aina mukanaan ja näytettävä se kaikille heitä hoitaville lääkäreille.

Maailmanlaajuinen, havainnoiva lomitapidin arviointirekisteri (LOWER – *Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry*)

Tieto rekisterin olemassaolosta ja sen tärkeydestä, jotta voidaan kerätä järjestelmällistä tietoa lomitapidilla hoidettujen potilaiden turvallisuudesta ja hoidon tehotuloksista.

Lääkkeen määrääjiä kehoitetaan ilmoittamaan kaikki Lojuxtalla hoidetut potilaat maailmanlaajuiseen rekisteriin.

Potilasesite

Potilasesitteen on sisällettävä seuraavat tärkeät tiedot:

- Kehotus olla käyttämättä Lojuxtaa, jos potilaalla on maksaongelmia tai jos maksan toimintakokeiden tulokset ovat poikkeavat selittämättömästi syystä
- Tieto siitä, että lomitapidi saattaa aiheuttaa maksaongelmia
- Tarve ilmoittaa lääkäriin, jos potilaalla on ollut aikaisemmin maksaongelmia
- Tarve kertoa lääkäriin kaikista muista potilaan käyttämistä lääkkeistä, sillä erityinen varovaisuus on tarpeen, jos samanaikaisesti käytetään muita lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa maksaongelmia
- Kuvaus maksasairaudesta, joista potilaan on otettava yhteyttä lääkäriin
- Selvitys vaadittavista kokeista (kuvantaminen ja verikokeet), joilla tutkitaan maksan toimintaa, ja niiden säännöllisen toteuttamisen tärkeys
- Tieto siitä, että lomitapidi oli teratogeeninen ei-kliniisissä tutkimuksissa ja että sitä ei saa käyttää raskauden aikana tai jos potilas suunnittelee raskautta
- Tieto siitä, että hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä asianmukaista ehkäisyä ja heidän on kerrottava lääkäriin välittömästi, jos he epäilevät olevansa raskaana

- Maininta siitä, että Lojuxta voi aiheuttaa ripulia ja oksentelua. Jos niin käy, ehkäisytabletteja käyttävien potilaiden on käytettävä ylimääräistä ehkäisyä seitsemän päivän ajan oireiden häviämisen jälkeen.
- Tietoa yhteisvaikutuksista seuraavien aineiden kanssa: CYP3A4:n estäjät ja indusoijat, kumariiniantikoagulantit, statiinit, P-gp-substraatit, ehkäisytabletit, sappihappoja sitovat lääkeaineet
- Tarve välttää alkoholin käyttöä
- Tarve välttää greippimehun käyttöä
- Rasvahappolisien ja rasvaliukoisten vitamiinilisten (E-vitamiini) tärkeys
- Tieto siitä, että on tärkeää noudattaa vähärasvaista ruokavaliota (ruokavaliio, jossa alle 20 prosenttia energiasta saadaan rasvasta)
- Tieto siitä, että Lojuxta on otettava nukkumaan mennessä veden kanssa aikaisintaan kahden tunnin kuluttua ilta-ateriasta ja ilman ruokaa
- Tieto maailmanlaajuisen, havainnoivan lomitapidin arviointirekisterin olemassaolosta ja sen tärkeydestä kerättäessä järjestelmällistä tietoa lomitapidihoidon turvallisuudesta ja tehutuloksista hoidettujen potilaiden keskuudessa.

Potilaskortti

Potilaskortin tarkoituksena on tiedottaa terveydenhoidon ammattilaisille mahdollisista lääkkeiden välisistä yhteisvaikutuksista ennen uusien lääkevalmisteiden määräämistä. Potilaita kehoitetaan pitämään tämä kortti aina mukanaan ja näyttämään se kaikille heitä hoitaville lääkäreille.

Kortissa on tietoa yhteisvaikutuksista seuraavien aineiden kanssa:

- CYP 3A4:n estäjät
 - CYP 3A4:n indusoijat
 - Kumariiniantikoagulantit
 - Statiinit
 - P-gp-substraatit
 - Estrogeenia sisältävät ehkäisytabletit.
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen tehokkuustutkimus (PAES): Arvioidakseen lomitapidihoidon vaikutusta vakaviin sydän- ja verisuoniperäisiin haittatapahtumiin (MACE) myyntiluvan haltijan pitää toteuttaa havainnoiva, pitkäkestoinen, avoin, retrospektiivinen ja prospektiivinen monikeskustutkimus Euroopan unionin maissa asuvilla potilailta, jotka sairastavat homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa.	30 kesäkuuta 2027

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
<p>LOWER-rekisteri – pitkäaikainen prospektiivinen havainnointitutkimus, jossa kerätään systemaattisesti tietoa lomitapidihoitoa saavien potilaiden turvallisuus- ja vaikuttavuustuloksista ja jossa arvioidaan raskauden esiintymistä ja lopputuloksia lomitapidihoitoa saavilla naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka päättävät jatkaa raskautta teratologisen neuvonnan jälkeen.</p> <p>Hakijan on käynnistettävä pitkäaikainen prospektiivinen havainnoiva tutkimus, jonka avulla voidaan kerätä järjestelmällisesti tietoa lomitapidin turvallisuudesta ja tehotuloksista hoidettujen potilaiden keskuudessa.</p> <p>Tutkimuksen tavoitteet ovat seuraavat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arvioidaan seuraavat seikat lomitapidilla hoidettujen potilaiden osalta: <ul style="list-style-type: none"> ○ Maksatapahtumat ○ Ruoansulatuskanavaan liittyvät tapahtumat ○ Ohutsuolen, maksan, koolonin, peräsuolen ja haiman kasvaimet ○ Koagulopatiaan liittyvät tapahtumat ○ Merkittävät kardiovaskulaaritapahtumat (MACE) ○ Kuolema ja kuolinsyy. • Arvioidaan raskauksien esiintymistiheys ja lopputulokset hedelmällisessä iässä olevilla naisilla, joita hoidetaan lomitapidilla ja jotka päättävät jatkaa raskautta teratologin neuvoihin tutustuttuaan. Lopputuloksissa ensisijainen kiinnostuksenkohde ovat merkittävät synnynnäiset epämuodostumat. • Arvioidaan lomitapidin pitkäaikaisteho seerumin lipidipitoisuuksien tasapainon ylläpitämisessä kliinisessä käytännön työssä. • Arvioidaan, noudattavatko lomitapidia määräävät lääkärit valmisteyhteenvedossa ja perehdytysmateriaaleissa kuvattuja seulonta- ja seurantasuosituksia. 	<p>Vuotuinen raportti toimitetaan vuotuisen uudelleenarvioinnin yhteydessä.</p>

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

KOTELO JA PURKKI (5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg ja 60 mg)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lojuxta 5 mg kovat kapselit
Lojuxta 10 mg kovat kapselit
Lojuxta 20 mg kovat kapselit
Lojuxta 30 mg kovat kapselit
Lojuxta 40 mg kovat kapselit
Lojuxta 60 mg kovat kapselit
lomitapidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää lomitapidimesylaattia vastaten 5 mg lomitapidia.
Yksi kova kapseli sisältää lomitapidimesylaattia vastaten 10 mg lomitapidia.
Yksi kova kapseli sisältää lomitapidimesylaattia vastaten 20 mg lomitapidia.
Yksi kova kapseli sisältää lomitapidimesylaattia vastaten 30 mg lomitapidia.
Yksi kova kapseli sisältää lomitapidimesylaattia vastaten 40 mg lomitapidia.
Yksi kova kapseli sisältää lomitapidimesylaattia vastaten 60 mg lomitapidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kovat kapselit
28 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Lojuxta 5 mg kovat kapselit
Lojuxta 10 mg kovat kapselit
Lojuxta 20 mg kovat kapselit
lomitapidi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Lojuxta on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lojuxtaa
3. Miten Lojuxtaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lojuxtan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Lojuxta on ja mihin sitä käytetään

Lojuxta sisältää vaikuttavaa ainetta nimeltä lomitapidi. Lomitapidi kuuluu lipidejä muuntavien lääkeaineiden lääkeryhmään ja vaikuttaa estämällä mikrosomaalisen triglyseridin kuljettajaproteiinin toimintaa. Tätä proteiinia on maksassa ja suoliston soluissa, joissa se osallistuu rasva-aineiden kokoamiseen suuremmiksi hiukkasiksi, jotka siirtyvät sitten verenkiertoon. Estämällä tätä proteiinia lääke pienentää rasva-aineiden ja kolesterolin (lipidien) pitoisuutta veressä.

Lojuxtalla hoidetaan aikuispotilaita, joiden kolesteroliarvo on hyvin korkea, koska heillä on perinnöllinen sairaus nimeltä homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia eli HoFH. Se periytyy yleensä sekä isältä että äidiltä, jotka ovat perineet korkean kolesterolin omilta vanhemmiltaan. Potilaan ”huonot” kolesteroliarvot ovat hyvin korkeat jo hyvin nuoresta iästä alkaen. ”Huono” kolesteroli voi aiheuttaa sydänkohtauksia, aivohalvauksia tai muita tapahtumia jo nuorella iällä. Lojuxtaa käytetään vähärasvaisen ruokavalion ja muiden lipidipitoisuutta pienentävien hoitojen rinnalla kolesteroliarvojen pienentämiseen.

Lojuxta voi pienentää seuraavia veriarvoja:

- LDL-kolesteroli (”huono” kolesteroli)
- kokonaiskolesteroli
- apolipoproteiini B (proteiini, joka kuljettaa ”huonoa” kolesterolia veressä)
- triglyseridit (veressä kiertäviä rasvoja).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lojuxtaa

Älä ota Lojuxtaa

- jos olet allerginen lomitapidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on maksaongelmia tai jos maksan toimintakokeiden tulokset ovat poikkeavat selittämättömästä syystä
- jos sinulla on suolisto-ongelmia tai ruoka ei imeydy suolistosta
- jos käytät yli 40 mg simvastatiinia päivittäin (simvastatiini on toinen kolesterolipitoisuuden pienentämiseen käytettävä lääke, ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Lojuxta”)
- jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, jotka vaikuttavat lomitapidin hajoamiseen elimistössä:
 - itrakonatsoli, ketokonatsoli, flukonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli (sieni-infektioiden hoitoon)
 - telitromysiini, klaritromysiini, erytromysiini (bakteeri-infektioiden hoitoon)
 - indinaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri, ritonaviiri (HIV-infektion hoitoon)
 - diltiatseemi, verapamiili (kohonneen verenpaineen tai rasisusrintakivun hoitoon) ja dronedaroni (rytmihäiriölääke)
- jos olet raskaana, suunnittelet raskautta tai epäilet olevasi raskaana (ks. kohta 2, ”Raskaus ja imetys”).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Lojuxtaa, jos

- sinulla on ollut maksaongelmia (koskee myös muiden lääkkeiden käytön yhteydessä ilmenneitä maksavaivoja).
Nämä kapselit voivat aiheuttaa haittavaikutuksia, jotka voivat olla myös maksaongelmien oireita. Nämä haittavaikutukset on lueteltu kohdassa 4, ja sinun on **kerrottava lääkärille välittömästi**, jos sinulla on joitakin näistä merkeistä ja oireista, koska ne voivat johtua maksavauriosta. Lääkäri lähettää sinut verikokeeseen maksan toiminnan tarkistamiseksi ennen kuin alat ottaa näitä kapseleita tai jos annostasi suurennetaan. Verikokeet otetaan myös säännöllisesti hoidon aikana. Näiden verikokeiden tulosten perusteella lääkäri voi muuttaa annostasi. Jos kokeissa havaitaan maksaongelmia, lääkäri voi päättää pienentää annostasi tai lopettaa hoidon.

Joissain tapauksissa, kuten oksentelun, pahoinvoinnin ja ripulin yhteydessä, voi esiintyä nestehukkaa. Nestehukkaa on tärkeää välttää juomalla tarpeeksi nesteitä (ks. kohta 4).

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei ole tutkittu lapsilla eikä alle 18-vuotiailla nuorilla. Sen vuoksi tämän lääkkeen käyttöä lapsilla ja nuorilla ei suositella.

Muut lääkevalmisteet ja Lojuxta

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Muut lääkkeet saattavat vaikuttaa Lojuxtan toimintaan. Älä käytä mitään seuraavista lääkkeistä Lojuxtan kanssa:

- tietyt bakteeri-, sieni- tai HIV-infektion hoitoon tarkoitetut lääkkeet (ks. kohta 2, ”Älä ota Lojuxtaa”).
- tietyt verenpaine-, rasisusrintakipu- tai rytmihäiriölääkkeet (ks. kohta 2, ”Älä ota Lojuxtaa”).

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle myös, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä Lojuxta-annoksen muuttaminen voi olla tarpeen:

- kolesterolilääkkeet (esimerkiksi atorvastatiini)
- yhdistelmäehkäisytabletit (esimerkiksi etinyyliestradiolin ja norgestimaatin yhdistelmä)

- glukokortikoidit (esimerkiksi beklometasoni, prednisoloni); ne ovat steroideihin kuuluvia lääkkeitä, joilla hoidetaan esimerkiksi vaikeaan astmaan ja niveltulehdukseen liittyvää tulehdusprosessia
- syöpälääkkeet (esimerkiksi bikalutamidi, lapatinibi, metotreksaatti, nilotinibi, patsopanibi, tamoksifeeni) tai syövän hoitoon liittyvät pahoinvointia tai oksentelua ehkäisevät lääkkeet (esimerkiksi fosaprepitantti)
- immuunijärjestelmän toimintaa vähentävät lääkkeet (esimerkiksi siklosporiini, takrolimuusi)
- bakteri- tai sieni-infektioiden hoidossa käytettävät lääkkeet (esimerkiksi nafsilliini, atsitromysiini, roksitromysiini, klotrimatsoli)
- verisuonitukoksia hoitavat ja estävät lääkkeet (esimerkiksi silostatsoli, tikagrelori)
- sydänperäisen rasisurintakivun hoitoon käytettävät lääkkeet (esimerkiksi ranolatsiini)
- verenpainelääkkeet (esimerkiksi amlodipiini, lasidipiini)
- rytmihäiriölääkkeet (esimerkiksi amiodaroni)
- epilepsialääkkeet (esimerkiksi fenobarbitaali, karbamatsepiini, fenytoiini)
- diabeteslääkkeet (esimerkiksi pioglitasoni, linagliptiini)
- tuberkuloosilääkkeet (esimerkiksi isoniatsidi, rifampisiini)
- tetrasykliiniantibiootit, joilla hoidetaan infektioita, kuten virtsatieinfektioita
- ahdistuneisuus- ja masennuslääkkeet (esimerkiksi alpratsolaami, fluoksetiini, fluvoksamiini)
- antasidit (esimerkiksi ranitidiini, simetidiini)
- aminoglutetimidi, lääke, jolla hoidetaan Cushingin oireyhtymää
- vaikean aknen hoidossa käytettävät lääkkeet (esimerkiksi isotretinoiini)
- parasetamoli (särkylääke)
- kystisen fibroosin hoidossa käytettävät lääkkeet (esimerkiksi ivakaftori)
- virtsanpidätyskyvyttömyyden hoidossa käytettävät lääkkeet (esimerkiksi propiveriini)
- veren natriumpitoisuutta suurentavat lääkkeet (esimerkiksi tolvaptaani)
- liiallisen päiväsaikaisen uneliaisuuden hoidossa käytettävät lääkkeet (esimerkiksi modafiniili)
- tietyt kasvirohdosvalmisteet:
 - mäkikuisma (masennuksen hoitoon)
 - neidonhiuspuu (muistin parantamiseen)
 - hurmejuuri (tulehduksen ja infektioiden hoitoon).

Lojuxta voi vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- ehkäisytabletit (ks. kohta 2, ”Raskaus ja imetys”)
- muut kolesterolipitoisuutta pienentävät lääkkeet, kuten
 - statiinit, esimerkiksi simvastatiini. Maksavaurion riski kasvaa, kun tätä lääkettä käytetään yhtä aikaa statiinien kanssa. Lihaskipu ja -särkyjä (myalgia) tai lihasheikkoutta (myopatia) saattaa myös esiintyä. **Ota heti yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee selittämätöntä lihaskipua tai -särkyä tai lihasten aritusta tai heikkoutta.** Saat ottaa enintään 40 mg simvastatiinia, kun käytät Lojuxtaa (ks. kohta 2, ”Älä ota Lojuxtaa”).
- verenohennukseen käytettävät kumariiniantikoagulantit (esimerkiksi varfariini)
- syöpälääkkeet (esimerkiksi everolimuusi, imatinibi, lapatinibi, nilotinibi, topotekaani)
- immuunijärjestelmän toimintaa vähentävät lääkkeet (esimerkiksi sirolimuusi)
- HIV-lääkkeet (esimerkiksi maraviroki)
- verisuonitukoksia hoitavat ja estävät lääkkeet (esimerkiksi dabigatraanieteksilatti)
- sydänperäisen rasisurintakivun hoitoon käytettävät lääkkeet (esimerkiksi ranolatsiini)
- verenpainelääkkeet (esimerkiksi talinololi, aliskireeni, ambrisentaani)
- rytmihäiriölääkkeet (esimerkiksi digoksiini)
- diabeteslääkkeet (esimerkiksi saksagliptiini, sitagliptiini)
- kihtilääkkeet (esimerkiksi kolkisiini)
- veren natriumpitoisuutta suurentavat lääkkeet (esimerkiksi tolvaptaani)
- heinänuhan hoitoon käytettävät antihistamiinit (esimerkiksi feksofenadiini).

Lojuxta ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

- Älä juo minkään tyypistä greippimehua.
- Alkoholin käyttöä ei suositella Lojuxta-hoidon aikana.
- Lojuxta-annostasi voidaan joutua muuttamaan, jos käytät piparminttuöljyä tai pomeranssia.
- Mahdollisten vatsavaivojen vähentämiseksi sinun tulee noudattaa vähärasvaista ruokavaliota, kun käytät tätä lääkettä. Selvitä ravitsemusterapeutin kanssa, mitä voit syödä, kun käytät Lojuxtaa.

Raskaus ja imetys

Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, koska lääke saattaa vahingoittaa syntymätöntä lasta. Jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen käyttämisen aikana, soita heti lääkärille ja lopeta kapseleiden ottaminen.

Raskaus

- Ennen hoidon aloittamista sinun on varmistettava, ettet ole raskaana ja että käytät tehokasta ehkäisyä, kuten lääkäri on kehottanut. Jos käytät ehkäisytabletteja ja sinulla on ripulia tai oksentelua yli kahden päivän ajan, sinun on käytettävä ylimääräistä ehkäisyä (esimerkiksi kondomia tai pessaaria) seitsemän päivän ajan oireiden häviämisen jälkeen.
- Jos päätät, että haluat tulla raskaaksi sen jälkeen, kun olet aloittanut Lojuxta-hoidon, kerro siitä lääkärille, koska lääkityksesi on tällöin vaihdettava.

Imetys

- Ei tiedetä, erittykö Lojuxta rintamaitoon. Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot imettää. Lääkäri voi kehottaa sinua lopettamaan joko Lojuxtan käyttämisen tai imettämisen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke voi vaikuttaa kykyysi ajaa tai käyttää koneita. Jos sinua huimaa hoidon aikana, älä aja autoa tai käytä koneita, ennen kuin tunnet olosi paremmaksi.

Lojuxta sisältää laktoosia ja natriumia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Lojuxtaa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Näitä kapseleita saa määrätä sinulle lääkäri, jolla on kokemusta rasva-aineenvaihdunnan häiriöiden hoidosta, ja hän myös seuraa vointiasi säännöllisesti.

Suosittelun aloitusannos on yksi viiden milligramman kapseli joka päivä. Lääkäri voi suurentaa annostasi hitaasti ajan myötä enimmäisannokseen, joka on 60 mg joka päivä. Lääkäri kertoo sinulle,

- minkä annoksen otat ja miten pitkään
- milloin annostasi suurennetaan tai pienennetään.

Älä muuta annosta itse.

- Ota tämä lääke kerran päivässä nukkumaan mennessäsi vesilasillisen kanssa aikaisintaan kahden tunnin kuluttua ilta-ateriasta (ks. kohta 2, ”Lojuxta ruuan, juoman ja alkoholin kanssa”).
- Älä ota tätä lääkettä ruoan kanssa, koska kapselien ottaminen ruoan kanssa voi aiheuttaa vatsavaivoja (ks. kohta 2, ”Lojuxta ruuan, juoman ja alkoholin kanssa”).
- Jos käytät muita lääkkeitä, jotka pienentävät kolesterolipitoisuutta sitomalla sappihappoja (esimerkiksi kolesevelaamia tai kolestyramiinia), ota sappihappoja sitova lääke vähintään **neljä tuntia ennen Lojuxtan ottamista tai aikaisintaan neljä tuntia sen jälkeen**.

Lojuxtan ja muiden lääkkeiden mahdollisten yhteisvaikutusten takia lääkäri saattaa muuttaa lääkkeenottoajankohtaa tai pienentää Lojuxta-annosta. Ilmoita lääkärille kaikista muutoksista, jotka koskevat käyttämiäsi lääkkeitä.

Sinun on otettava päivittäin myös E-vitamiinia ja välttämättömiä rasvahappoja (omega-3 ja omega-6) sisältäviä ravintolisiä, kun käytät tätä lääkettä. Seuraavassa esitetään tavanomaiset annokset, jotka sinun täytyy ottaa. Kysy lääkäriltä tai ravitsemusterapeutilta, miten nämä lisät hankitaan. Ks. kohta 2, ”Lojuxta ruuan, juoman ja alkoholin kanssa”.

Päivittäinen määrä	
E-vitamiini	400 ky*
Omega-3	Noin
EPA	110 mg*
DHA	80 mg
ALA	210 mg
Omega-6	
Linolihappo	200 mg

* ky – kansainvälinen yksikkö, mg – milligramma

Jos otat enemmän Lojuxtaa kuin sinun pitäisi

Ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan välittömästi.

Jos unohtat ottaa Lojuxtaa

Ota normaali annos tavalliseen aikaan seuraavana päivänä. Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Lojuxtan käytön

Jos lopetat tämän lääkkeen käytön, kolesteroliarvosi voi kohota jälleen. Ota yhteyttä lääkäriin, ennen kuin lopetat tämän lääkkeen käyttämisen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset:

- Poikkeavia maksan toimintakoetuloksia on ilmoitettu yleisesti (enintään yhdellä kymmenestä potilaasta). Maksaaongelmien merkkejä ja oireita ovat
 - pahoinvointi
 - oksentelu
 - vatsakipu
 - lihaskivut ja -säryt
 - kuume
 - ihon tai silmänvalkuaisten kellastuminen
 - poikkeava väsymys
 - flunssankaltaiset oireet.

Kerro lääkärille heti, jos sinulla esiintyy jotakin näistä oireista, sillä lääkäri voi päättää lopettaa hoidon.

Myös seuraavia muita haittavaikutuksia on esiintynyt:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä potilaasta):

- ripuli
- pahoinvointi tai oksentelu
- vatsakipu, epämiellyttävä tunne vatsan alueella tai vatsan alueen turvotus
- heikentynyt ruokahalu
- ruoansulatushäiriöt
- ilmavaivat
- ummetus
- painonlasku.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä kymmenestä potilaasta):

- mahan ja suoliston tulehdus, joka aiheuttaa ripulia ja oksentelua
- takaisinvirtaus (ruoan palautuminen takaisin ruokatorveen ja suuhun)
- röyhtäily
- tunne suolen epätäydellisestä tyhjenemisestä (ulostaessa), välitön ulostamisen tarve
- verenvuoto peräsuolesta tai verta ulosteessa
- huimaus, päänsärky, migreeni
- väsymys, jaksamattomuus tai yleinen heikkous
- maksan laajeneminen, vaurioituminen tai rasvoittuminen
- mustelmanmuodostus, näppylät iholla, ihottuma, keltaiset kyhmyt iholla
- veren hyytymiskoetulosten muutokset
- verisolujen määrän muutokset
- veren kalium-, karoteeni-, E-vitamiini- ja K-vitamiinipitoisuuden pieneneminen
- lihaskouristukset.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä sadasta potilaasta):

- flunssa tai nuhakuume, kuume, sivuonteloiden tulehdus, yskä
- punasolujen vähyys (anemia)
- nestehukka, kuiva suu
- lisääntynyt ruokahalu
- ihon polttelu tai kihelmöinti
- silmien turvotus
- haavaumat tai arat kohdat nielussa
- verioksentelu
- kuiva iho
- rakkulat
- liikkahikoilu
- nivelkipu tai -turvotus, käsien tai jalkojen kivut
- lihaskipu
- veri- tai proteiinivirtsaisuus
- rintakipu
- kävelyn muutokset
- poikkeava keuhkotoimintakoetulos.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- hiustenlähtö
- lihaskivut
- nestehukka, joka voi aiheuttaa päänsärkyä, suun kuivuutta, huimausta, väsymystä tai tajuttomuuden

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa

haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Lojuxtan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä tai kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Lojuxta sisältää

- Vaikuttava aine on lomitapidi.
Lojuxta 5 mg: Yksi kova kapseli sisältää lomitapidimesylaattia vastaten 5 mg lomitapidia.
Lojuxta 10 mg: Yksi kova kapseli sisältää lomitapidimesylaattia vastaten 10 mg lomitapidia.
Lojuxta 20 mg: Yksi kova kapseli sisältää lomitapidimesylaattia vastaten 20 mg lomitapidia.
- Muut aineet ovat esigelatinoitu tärkkelys, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), mikrokiteinen selluloosa, laktoosimonohydraatti, kolloidinen vedetön piidioksidi ja magnesiumstearaatti (ks. kohta 2, "Lojuxta sisältää laktoosia ja natriumia").

Kapselin kuori:

- 5 mg:n ja 10 mg:n kapseleiden kuori sisältää liivatetta, titaanidioksidia (E171) ja punaista rautaoksidia (E172).
- 20 mg:n kapselin kuori sisältää liivatetta ja titaanidioksidia (E171).
- Kaikissa kapseleissa on mustalla elintarvikeväriä tehty painatus.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- Lojuxta 5 mg on kova kapseli, jossa on oranssi yläosa ja oranssi alaosa. Alaosaan on painettu mustalla musteella merkintä "5 mg" ja yläosaan "A733".
- Lojuxta 10 mg on kova kapseli, jossa on oranssi yläosa ja valkoinen alaosa. Alaosaan on painettu mustalla musteella merkintä "10 mg" ja yläosaan "A733".
- Lojuxta 20 mg on kova kapseli, jossa on valkoinen yläosa ja valkoinen alaosa. Alaosaan on painettu mustalla musteella merkintä "20 mg" ja yläosaan "A733".

Pakkauskoot ovat:

28 kapselia

Myyntiluvan haltija

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irlanti

Valmistaja

Diapharm GmbH & Co. KG
Am Mittelhafen 56
48155 Münster Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva

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

България

ExCEEEd 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

ExCEEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +420 724 321 774
pv.global@exceedorphan.com

Magyarország

ExCEEEd 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

ExCEEEd 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

ExCEEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +48 502 188 023
pv.global@exceedorphan.com

France

Portugal

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämän lääkevalmisteiden myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Lojuxta 30 mg kovat kapselit

Lojuxta 40 mg kovat kapselit

Lojuxta 60 mg kovat kapselit

lomitapidi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Lojuxta on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lojuxtaa
3. Miten Lojuxtaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lojuxtan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Lojuxta on ja mihin sitä käytetään

Lojuxta sisältää vaikuttavaa ainetta nimeltä lomitapidi. Lomitapidi kuuluu lipidejä muuntavien lääkeaineiden lääkeryhmään ja vaikuttaa estämällä mikrosomaalisen triglyseridin kuljettajaproteiinin toimintaa. Tätä proteiinia on maksassa ja suoliston soluissa, joissa se osallistuu rasva-aineiden kokoamiseen suuremmiksi hiukkasiksi, jotka siirtyvät sitten verenkiertoon. Estämällä tätä proteiinia lääke pienentää rasva-aineiden ja kolesterolin (lipidien) pitoisuutta veressä.

Lojuxtalla hoidetaan aikuispotilaita, joiden kolesteroliarvo on hyvin korkea, koska heillä on perinnöllinen sairaus nimeltä homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia eli HoFH. Se periytyy yleensä sekä isältä että äidiltä, jotka ovat perineet korkean kolesterolin omilta vanhemmiltaan. Potilaan ”huonot” kolesteroliarvot ovat hyvin korkeat jo hyvin nuoresta iästä alkaen. ”Huono” kolesteroli voi aiheuttaa sydänkohtauksia, aivohalvauksia tai muita tapahtumia jo nuorella iällä. Lojuxtaa käytetään vähärasvaisen ruokavalion ja muiden lipidipitoisuutta pienentävien hoitojen rinnalla kolesteroliarvojen pienentämiseen.

Lojuxta voi pienentää seuraavia veriarvoja:

- LDL-kolesteroli (”huono” kolesteroli)
- kokonaiskolesteroli
- apolipoproteiini B (proteiini, joka kuljettaa ”huonoa” kolesterolia veressä)
- triglyseridit (veressä kiertäviä rasvoja).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lojuxtaa

Älä ota Lojuxtaa

- jos olet allerginen lomitapidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on maksaongelmia tai jos maksan toimintakokeiden tulokset ovat poikkeavat selittämättömästä syystä
- jos sinulla on suolisto-ongelmia tai ruoka ei imeydy suolistosta
- jos käytät yli 40 mg simvastatiinia päivittäin (simvastatiini on toinen kolesterolipitoisuuden pienentämiseen käytettävä lääke, ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Lojuxta”)
- jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, jotka vaikuttavat lomitapidin hajoamiseen elimistössä:
 - itrakonatsoli, ketokonatsoli, flukonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli (sieni-infektioiden hoitoon)
 - telitromysiini, klaritromysiini, erytromysiini (bakteeri-infektioiden hoitoon)
 - indinaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri, ritonaviiri (HIV-infektion hoitoon)
 - diltiatseemi, verapamiili (kohonneen verenpaineen tai rasisusrintakivun hoitoon) ja dronedaroni (rytmihäiriölääke)
- jos olet raskaana, suunnittelet raskautta tai epäilet olevasi raskaana (ks. kohta 2, ”Raskaus ja imetys”).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Lojuxtaa, jos

- sinulla on ollut maksaongelmia (koskee myös muiden lääkkeiden käytön yhteydessä ilmenneitä maksavaivoja).
Nämä kapselit voivat aiheuttaa haittavaikutuksia, jotka voivat olla myös maksaongelmien oireita. Nämä haittavaikutukset on lueteltu kohdassa 4, ja sinun on **kerrottava lääkärille välittömästi**, jos sinulla on joitakin näistä merkeistä ja oireista, koska ne voivat johtua maksavauriosta. Lääkäri lähettää sinut verikokeeseen maksan toiminnan tarkistamiseksi ennen kuin alat ottaa näitä kapseleita tai jos annostasi suurennetaan. Verikokeet otetaan myös säännöllisesti hoidon aikana. Näiden verikokeiden tulosten perusteella lääkäri voi muuttaa annostasi. Jos kokeissa havaitaan maksaongelmia, lääkäri voi päättää pienentää annostasi tai lopettaa hoidon.

Joissain tapauksissa, kuten oksentelun, pahoinvoinnin ja ripulin yhteydessä, voi esiintyä nestehukkaa. Nestehukkaa on tärkeää välttää juomalla tarpeeksi nesteitä (ks. kohta 4).

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei ole tutkittu lapsilla eikä alle 18-vuotiailla nuorilla. Sen vuoksi tämän lääkkeen käyttöä lapsilla ja nuorilla ei suositella.

Muut lääkevalmisteet ja Lojuxta

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Muut lääkkeet saattavat vaikuttaa Lojuxtan toimintaan. Älä käytä mitään seuraavista lääkkeistä Lojuxtan kanssa:

- tietyt bakteeri-, sieni- tai HIV-infektion hoitoon tarkoitetut lääkkeet (ks. kohta 2, ”Älä ota Lojuxtaa”).
- tietyt verenpaine-, rasisusrintakipu- tai rytmihäiriölääkkeet (ks. kohta 2, ”Älä ota Lojuxtaa”).

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle myös, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä Lojuxta-annoksen muuttaminen voi olla tarpeen:

- kolesterolilääkkeet (esimerkiksi atorvastatiini)
- yhdistelmäehkäisytabletit (esimerkiksi etinyyliestradiolin ja norgestimaatin yhdistelmä)

- glukokortikoidit (esimerkiksi beklometasoni, prednisoloni); ne ovat steroideihin kuuluvia lääkkeitä, joilla hoidetaan esimerkiksi vaikeaan astmaan ja niveltulehdukseen liittyvää tulehdusprosessia
- syöpälääkkeet (esimerkiksi bikalutamidi, lapatinibi, metotreksaatti, nilotinibi, patsopanibi, tamoksifeeni) tai syövän hoitoon liittyvät pahoinvointia tai oksentelua ehkäisevät lääkkeet (esimerkiksi fosaprepitantti)
- immuunijärjestelmän toimintaa vähentävät lääkkeet (esimerkiksi siklosporiini, takrolimuusi)
- bakteri- tai sieni-infektioiden hoidossa käytettävät lääkkeet (esimerkiksi nafsilliini, atsitromysiini, roksitromysiini, klotrimatsoli)
- verisuonitukoksia hoitavat ja estävät lääkkeet (esimerkiksi silostatsoli, tikagrelori)
- sydänperäisen rasisurintakivun hoitoon käytettävät lääkkeet (esimerkiksi ranolatsiini)
- verenpainelääkkeet (esimerkiksi amlodipiini, lasidipiini)
- rytmihäiriölääkkeet (esimerkiksi amiodaroni)
- epilepsialääkkeet (esimerkiksi fenobarbitaali, karbamatsepiini, fenytoiini)
- diabeteslääkkeet (esimerkiksi pioglitasoni, linagliptiini)
- tuberkuloosilääkkeet (esimerkiksi isoniatsidi, rifampisiini)
- tetrasykliiniantibiootit, joilla hoidetaan infektioita, kuten virtsatieinfektioita
- ahdistuneisuus- ja masennuslääkkeet (esimerkiksi alpratsolaami, fluoksetiini, fluvoksamiini)
- antasidit (esimerkiksi ranitidiini, simetidiini)
- aminoglutetimidi, lääke, jolla hoidetaan Cushingin oireyhtymää
- vaikean aknen hoidossa käytettävät lääkkeet (esimerkiksi isotretinoiini)
- parasetamoli (särkylääke)
- kystisen fibroosin hoidossa käytettävät lääkkeet (esimerkiksi ivakaftori)
- virtsanpidätyskyvyttömyyden hoidossa käytettävät lääkkeet (esimerkiksi propiveriini)
- veren natriumpitoisuutta suurentavat lääkkeet (esimerkiksi tolvaptaani)
- liiallisen päiväsaikaisen uneliaisuuden hoidossa käytettävät lääkkeet (esimerkiksi modafiniili)
- tietyt kasvirohdosvalmisteet:
 - mäkikuisma (masennuksen hoitoon)
 - neidonhiuspuu (muistin parantamiseen)
 - hurmejuuri (tulehduksen ja infektioiden hoitoon).

Lojuxta voi vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- ehkäisytabletit (ks. kohta 2, ”Raskaus ja imetys”)
- muut kolesterolipitoisuutta pienentävät lääkkeet, kuten
 - statiinit, esimerkiksi simvastatiini. Maksavaurion riski kasvaa, kun tätä lääkettä käytetään yhtä aikaa statiinien kanssa. Lihaskipu ja -särkyjä (myalgia) tai lihasheikkoutta (myopatia) saattaa myös esiintyä. **Ota heti yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee selittämätöntä lihaskipua tai -särkyä tai lihasten aritusta tai heikkoutta.** Saat ottaa enintään 40 mg simvastatiinia, kun käytät Lojuxtaa (ks. kohta 2, ”Älä ota Lojuxtaa”).
- verenohennukseen käytettävät kumariiniantikoagulantit (esimerkiksi varfariini)
- syöpälääkkeet (esimerkiksi everolimuusi, imatinibi, lapatinibi, nilotinibi, topotekaani)
- immuunijärjestelmän toimintaa vähentävät lääkkeet (esimerkiksi sirolimuusi)
- HIV-lääkkeet (esimerkiksi maraviroki)
- verisuonitukoksia hoitavat ja estävät lääkkeet (esimerkiksi dabigatraanieteksilaaatti)
- sydänperäisen rasisurintakivun hoitoon käytettävät lääkkeet (esimerkiksi ranolatsiini)
- verenpainelääkkeet (esimerkiksi talinololi, aliskireeni, ambrisentaani)
- rytmihäiriölääkkeet (esimerkiksi digoksiini)
- diabeteslääkkeet (esimerkiksi saksagliptiini, sitagliptiini)
- kihtilääkkeet (esimerkiksi kolkisiini)
- veren natriumpitoisuutta suurentavat lääkkeet (esimerkiksi tolvaptaani)
- heinänuhan hoitoon käytettävät antihistamiinit (esimerkiksi feksofenadiini).

Lojuxta ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

- Älä juo minkään tyypistä greippimehua.
- Alkoholin käyttöä ei suositella Lojuxta-hoidon aikana.
- Lojuxta-annostasi voidaan joutua muuttamaan, jos käytät piparminttuöljyä tai pomeranssia.
- Mahdollisten vatsavaivojen vähentämiseksi sinun tulee noudattaa vähärasvaista ruokavaliota, kun käytät tätä lääkettä. Selvitä ravitsemusterapeutin kanssa, mitä voit syödä, kun käytät Lojuxtaa.

Raskaus ja imetys

Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, koska lääke saattaa vahingoittaa syntymätöntä lasta. Jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen käyttämisen aikana, soita heti lääkärille ja lopeta kapseleiden ottaminen.

Raskaus

- Ennen hoidon aloittamista sinun on varmistettava, ettet ole raskaana ja että käytät tehokasta ehkäisyä, kuten lääkäri on kehottanut. Jos käytät ehkäisytabletteja ja sinulla on ripulia tai oksentelua yli kahden päivän ajan, sinun on käytettävä ylimääräistä ehkäisyä (esimerkiksi kondomia tai pessaaria) seitsemän päivän ajan oireiden häviämisen jälkeen.
- Jos päätät, että haluat tulla raskaaksi sen jälkeen, kun olet aloittanut Lojuxta-hoidon, kerro siitä lääkärille, koska lääkityksesi on tällöin vaihdettava.

Imetys

- Ei tiedetä, erittykö Lojuxta rintamaitoon. Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot imettää. Lääkäri voi kehottaa sinua lopettamaan joko Lojuxtan käyttämisen tai imettämisen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke voi vaikuttaa kykyysi ajaa tai käyttää koneita. Jos sinua huimaa hoidon aikana, älä aja autoa tai käytä koneita, ennen kuin tunnet olosi paremmaksi.

Lojuxta sisältää laktoosia ja natriumia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Lojuxtaa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Näitä kapseleita saa määrätä sinulle lääkäri, jolla on kokemusta rasva-aineenvaihdunnan häiriöiden hoidosta, ja hän myös seuraa vointiasi säännöllisesti.

Suosittelun aloitusannos on yksi viiden milligramman kapseli joka päivä. Lääkäri voi suurentaa annostasi hitaasti ajan myötä enimmäisannokseen, joka on 60 mg joka päivä. Lääkäri kertoo sinulle,

- minkä annoksen otat ja miten pitkään
- milloin annostasi suurennetaan tai pienennetään.

Älä muuta annosta itse.

- Ota tämä lääke kerran päivässä nukkumaan mennessäsi vesilasillisen kanssa aikaisintaan kahden tunnin kuluttua ilta-ateriasta (ks. kohta 2, ”Lojuxta ruuan, juoman ja alkoholin kanssa”).
- Älä ota tätä lääkettä ruoan kanssa, koska kapselien ottaminen ruoan kanssa voi aiheuttaa vatsavaivoja (ks. kohta 2, ”Lojuxta ruuan, juoman ja alkoholin kanssa”).
- Jos käytät muita lääkkeitä, jotka pienentävät kolesterolipitoisuutta sitomalla sappihappoja (esimerkiksi kolesevelaamia tai kolestyramiinia), ota sappihappoja sitova lääke vähintään **neljä tuntia ennen Lojuxtan ottamista tai aikaisintaan neljä tuntia sen jälkeen**.

Lojuxtan ja muiden lääkkeiden mahdollisten yhteisvaikutusten takia lääkäri saattaa muuttaa lääkkeenottoajankohtaa tai pienentää Lojuxta-annosta. Ilmoita lääkärille kaikista muutoksista, jotka koskevat käyttämiäsi lääkkeitä.

Sinun on otettava päivittäin myös E-vitamiinia ja välttämättömiä rasvahappoja (omega-3 ja omega-6) sisältäviä ravintolisiä, kun käytät tätä lääkettä. Seuraavassa esitetään tavanomaiset annokset, jotka sinun täytyy ottaa. Kysy lääkäriltä tai ravitsemusterapeutilta, miten nämä lisät hankitaan. Ks. kohta 2, ”Lojuxta ruuan, juoman ja alkoholin kanssa”.

Päivittäinen määrä	
E-vitamiini	400 ky*
Omega-3	Noin
EPA	110 mg*
DHA	80 mg
ALA	210 mg
Omega-6	
Linolihappo	200 mg

* ky – kansainvälinen yksikkö, mg – milligramma

Jos otat enemmän Lojuxtaa kuin sinun pitäisi

Ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan välittömästi.

Jos unohtat ottaa Lojuxtaa

Ota normaali annos tavalliseen aikaan seuraavana päivänä. Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Lojuxtan käytön

Jos lopetat tämän lääkkeen käytön, kolesteroliarvosi voi kohota jälleen. Ota yhteyttä lääkäriin, ennen kuin lopetat tämän lääkkeen käyttämisen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset:

- Poikkeavia maksan toimintakoetuloksia on ilmoitettu yleisesti (enintään yhdellä kymmenestä potilaasta). Maksaongelmien merkkejä ja oireita ovat
 - pahoinvointi
 - oksentelu
 - vatsakipu
 - lihaskivut ja -säryt
 - kuume
 - ihon tai silmänvalkuaisten kellastuminen
 - poikkeava väsymys
 - flunssankaltaiset oireet.

Kerro lääkärille heti, jos sinulla esiintyy jotakin näistä oireista, sillä lääkäri voi päättää lopettaa hoidon.

Myös seuraavia muita haittavaikutuksia on esiintynyt:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä potilaasta):

- ripuli
- pahoinvointi tai oksentelu
- vatsakipu, epämiellyttävä tunne vatsan alueella tai vatsan alueen turvotus
- heikentynyt ruokahalu
- ruoansulatushäiriöt
- ilmavaivat
- ummetus
- painonlasku.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä kymmenestä potilaasta):

- mahan ja suoliston tulehdus, joka aiheuttaa ripulia ja oksentelua
- takaisinvirtaus (ruoan palautuminen takaisin ruokatorveen ja suuhun)
- röyhtäily
- tunne suolen epätäydellisestä tyhjenemisestä (ulostaessa), välitön ulostamisen tarve
- verenvuoto peräsuolesta tai verta ulosteessa
- huimaus, päänsärky, migreeni
- väsymys, jaksamattomuus tai yleinen heikkous
- maksan laajeneminen, vaurioituminen tai rasvoittuminen
- mustelmanmuodostus, näppylät iholla, ihottuma, keltaiset kyhmyt iholla
- veren hyytymiskoetulosten muutokset
- verisolujen määrän muutokset
- veren kalium-, karoteeni-, E-vitamiini- ja K-vitamiinipitoisuuden pieneneminen
- lihaskouristukset.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä sadasta potilaasta):

- flunssa tai nuhakuume, kuume, sivuonteloiden tulehdus, yskä
- punasolujen vähyys (anemia)
- nestehukka, kuiva suu
- lisääntynyt ruokahalu
- ihon polttelu tai kihelmöinti
- silmien turvotus
- haavaumat tai arat kohdat nielussa
- verioksentelu
- kuiva iho
- rakkulat
- liikkahikoilu
- nivelkipu tai -turvotus, käsien tai jalkojen kivut
- lihaskipu
- veri- tai proteiinivirtsaisuus
- rintakipu
- kävelyn muutokset
- poikkeava keuhkotoimintakoetulos.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- hiustenlähtö
- lihaskivut
- nestehukka, joka voi aiheuttaa päänsärkyä, suun kuivuutta, huimausta, väsymystä tai tajuttomuuden

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa

haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Lojuxtan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä tai kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Lojuxta sisältää

- Vaikuttava aine on lomitapidi.
Lojuxta 30 mg: Yksi kova kapseli sisältää lomitapidimesylaattia vastaten 30 mg lomitapidia.
Lojuxta 40 mg: Yksi kova kapseli sisältää lomitapidimesylaattia vastaten 40 mg lomitapidia.
Lojuxta 60 mg: Yksi kova kapseli sisältää lomitapidimesylaattia vastaten 60 mg lomitapidia.
- Muut aineet ovat esigelatinoitu tärkkelys, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), mikrokiteinen selluloosa, laktoosimonohydraatti, kolloidinen vedetön piidioksidi ja magnesiumstearaatti (ks. kohta 2, "Lojuxta sisältää laktoosia ja natriumia").

Kapselin kuori:

- 30 mg:n kapseleiden kuori sisältää liivatetta, titaanidioksidia (E171), punaista rautaoksidia (E172) ja keltaista rautaoksidia (E172).
- 40 mg:n kapselin kuori sisältää liivatetta, titaanidioksidia (E171) ja keltaista rautaoksidia (E172).
- 60 mg:n kapseleiden kuori sisältää liivatetta, titaanidioksidia (E171) ja keltaista rautaoksidia (E172).
- Kaikissa kapseleissa on mustalla elintarvikevärillä tehty painatus.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- Lojuxta 30 mg on kova kapseli, jossa on oranssi yläosa ja keltainen alaosa. Alaosaan on painettu mustalla musteella merkintä "30 mg" ja yläosaan "A733".
- Lojuxta 40 mg on kova kapseli, jossa on keltainen yläosa ja valkoinen alaosa. Alaosaan on painettu mustalla musteella merkintä "40 mg" ja yläosaan "A733".
- Lojuxta 60 mg on kova kapseli, jossa on keltainen yläosa ja keltainen alaosa. Alaosaan on painettu mustalla musteella merkintä "60 mg" ja yläosaan "A733".

Pakkauskoot ovat:

28 kapselia

Myyntiluvan haltija

Amryt Pharmaceuticals DAC

45 Mespil Road

Dublin 4

Irlanti

Valmistaja

Diapharm GmbH & Co. KG
Am Mittelhafen 56
48155 Münster
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

България

ExCEEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Тел.: +359 888 918 090
pv.global@exceedorphan.com

Česká republika

ExCEEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +420 724 321 774
pv.global@exceedorphan.com

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Chiesi España, S.A.U.
Tel: + 34 93 494 8000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Magyarország

ExCEEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +36 20 399 4269
pv.global@exceedorphan.com

Malta

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

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 88 501 64 00

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

ExCEEEd 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

Hrvatska

ExCEEEd 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

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

ExCEEEd 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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämän lääkevalmisteiden myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perusteiden. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.