

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lojuxta 2 mg kietosios kapsulės
Lojuxta 5 mg kietosios kapsulės
Lojuxta 10 mg kietosios kapsulės
Lojuxta 20 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Lojuxta 2 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 2 mg lomitapido (lomitapido mesilato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 148,89 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu) (žr. 4.4 skyrių).

Lojuxta 5 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 5 mg lomitapido (lomitapido mesilato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 70,12 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu) (žr. 4.4 skyrių).

Lojuxta 10 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 10 mg lomitapido (lomitapido mesilato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 140,23 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu) (žr. 4.4 skyrių).

Lojuxta 20 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 20 mg lomitapido (lomitapido mesilato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 129,89 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu) (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

Lojuxta 2 mg kietosios kapsulės

19,4 mm dydžio kietoji kapsulė, kurią sudaro pilkas korpusas, ant kurio juodu rašalu įspausta „2 mg“, ir pilkas dangtelis, ant kurio juodu rašalu įspausta „A733“.

Lojuxta 5 mg kietosios kapsulės

19,4 mm dydžio kietoji kapsulė, kurią sudaro oranžinis korpusas, ant kurio juodu rašalu įspausta „5 mg“, ir oranžinis dangtelis, ant kurio juodu rašalu įspausta „A733“.

Lojuxta 10 mg kietosios kapsulės

19,4 mm dydžio kietoji kapsulė, kurią sudaro baltas korpusas, ant kurio juodu rašalu įspausta „10 mg“, ir oranžinis dangtelis, ant kurio juodu rašalu įspausta „A733“.

Lojuxta 20 mg kietosios kapsulės

19,4 mm dydžio kietoji kapsulė, kurią sudaro baltas korpusas, ant kurio juodu rašalu įspausta „20 mg“, ir baltas dangtelis, ant kurio juodu rašalu įspausta „A733“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lojuxta skirtas kaip papildoma priemonė homozigotine šeimine hipercholesterolemija (HŠH) sergančių suaugusių pacientų ir 5 metų bei vyresnių vaikų, jau gydomų dieta, kurioje yra mažai riebalų, ir kitais lipidų kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais, kartu taikant mažo tankio lipoproteinų (MTL) aferezę arba jos netaikant, gydymui.

Kai tik įmanoma, HŠH diagnozė turi būti patvirtinta genetiniu tyrimu. Būtina įsitikinti, kad pacientas neserga kitų formų pirmine hiperlipoproteinemija ir kad nėra antrinių hipercholesterolemiją sukeliančių priežasčių (pvz., nefrozinio sindromo, hipotirozės).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Lojuxta turi pradėti ir stebėti lipidų sutrikimų gydymo patirties turintis gydytojas.

Dozavimas

Suaugusiesiems

Rekomenduojama pradinė dozė suaugusiems pacientams yra 5 mg vieną kartą per parą. Po 2 savaičių, atsižvelgiant į gydymo poveikį mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio kiekiui ir esant priimtinaam saugumo ir toleravimo lygiui, šią dozę galima padidinti iki 10 mg, o vėliau, ne mažiau kaip 4 savaičių intervalais ją galima didinti iki 20 mg, 40 mg bei iki didžiausios rekomenduojamos – 60 mg dozės (žr. 4.4 skyrių).

Vaikams (5-10 metų)

Rekomenduojama pradinė dozė 5-10 metų vaikams yra 2 mg vieną kartą per parą. Po 8 savaičių, atsižvelgiant į gydymo poveikį MTL cholesterolio kiekiui ir esant priimtinaam saugumo ir toleravimo lygiui, šią dozę galima padidinti iki 5 mg, o vėliau, ne mažiau kaip 4 savaičių intervalais ją galima didinti iki 10 mg bei iki didžiausios rekomenduojamos – 20 mg dozės (žr. 4.4 skyrių). Jeigu tai leistina

atsižvelgiant į saugumo ir toleravimo lygį, dozę toliau galima padidinti iki 30 mg, jeigu nuo gydymo pradžios praėjo ne mažiau kaip 6 mėnesiai (žr. 5.1 skyrių).

Vaikams (11-15 metų)

Rekomenduojama pradinė dozė 11-15 metų vaikams yra 2 mg vieną kartą per parą. Po 4 savaičių, atsižvelgiant į gydymo poveikį MTL cholesterolio kiekiui ir esant priimtinam saugumo ir toleravimo lygiui, šią dozę galima padidinti iki 5 mg, o vėliau, ne mažiau kaip 4 savaičių intervalais ją galima didinti iki 10 mg, 20 mg bei iki didžiausios rekomenduojamos – 40 mg dozės (žr. 4.4 skyrių).

Vaikams (16-17 metų)

Rekomenduojama pradinė dozė 16-17 metų vaikams yra 5 mg vieną kartą per parą. Po 4 savaičių, atsižvelgiant į gydymo poveikį MTL cholesterolio kiekiui ir esant priimtinam saugumo ir toleravimo lygiui, šią dozę galima padidinti iki 10 mg, o vėliau, ne mažiau kaip 4 savaičių intervalais ją galima didinti iki 20 mg bei iki didžiausios rekomenduojamos – 40 mg dozės (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojamos pradinės dozės, vartojimo laiko ir laipsniško dozės didinimo nuostatų pacientams vaikams santrauka pateikiama 1 lentelėje.

1 lentelė. Pradinė lomitapido dozė ir dozės didinimas vaikų amžiaus grupėje

Lomitapido dozė (mg)						
Amžiaus grupė	1-oji para	4-oji savaitė	8-oji savaitė	12-oji savaitė	16-oji savaitė	Didžiausia rekomenduojama
5-10 metų	2	2	5	10	20	20*
11-15 metų	2	5	10	20	40	40
16-17 metų	5	10	20	40	40	40

*Jeigu po 6 gydymo mėnesių nestebima pakankamo klinikinio atsako, gydytojas gali nuspręsti padidinti dozę iki 30 mg per parą, jeigu tai leistina atsižvelgiant į saugumo ir toleravimo lygį.

Suaugusiems ir vaikams (5-17 metų)

Vaistinio preparato dozę didinti reikia laipsniškai siekiant kuo labiau sumažinti nepageidaujamų reakcijų virškinimo traktui ir aminotransferazės aktyvumo padidėjimo atvejų dažnį ir sunkumą. Gydant pacientus vaikus, kai pacientas pereina į kitą amžiaus kategoriją, lomitapido dozę galima padidinti iki didžiausios rekomenduojamos dozės, numatytos naujai amžiaus kategorijai.

Rekomenduojama atsargiai elgtis su pacientais vaikais, kurių kūno masė arba ūgis pagal amžių mažesni (< 15 kg arba kūno masės indeksas (KMI) ir ūgis atitinka ≤ 10 -ąjį procentilį pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) augimo kreives 5-19 metų berniukams ir mergaitėms).

Laikantis dietos, kurioje yra mažai riebalų, su lomitapido vartojimu susijusios nepageidaujamos virškinimo trakto reakcijos pasireiškia rečiau ir būna lengvesnės. Prieš pradėdant gydymą ir gydymo šiuo vaistiniu preparatu laikotarpiu pacientams reikia laikytis tokios dietos, kad iš riebalų gaunama energija sudarytų mažiau nei 20 % visos su maistu gaunamos energijos. Pacientai turi pasikonsultuoti su mitybos specialistais.

Pacientai turi vengti vartoti greipfrutų sulčių ir alkoholio (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Pacientams, vartojantiems stabilią palaikomąją lomitapido dozę, pradėjus vartoti atorvastatino, reikia:

- atskirti vaistinių preparatų dozes 12 valandų pertrauka
- ARBA
- sumažinti lomitapido dozę per pusę. Suaugusiems pacientams, vartojantiems 5 mg, reikia toliau vartoti 5 mg dozę. Vaikams, vartojantiems 2 mg, reikia toliau vartoti 2 mg dozę.

Vėliau, atsižvelgiant į gydymo poveikį MTL cholesterolio kiekiui bei vaistinio preparato saugumo ir toleravimo lygį, galima apsvarstyti galimybę dozę atsargiai titruojant didinti. Pacientui nustojus vartoti atorvastatiną, lomitapido dozę reikia palaipsniui didinti atsižvelgiant į gydymo poveikį MTL cholesterolio kiekiui bei vaistinio preparato saugumo ir toleravimo lygį.

Pacientams, vartojantiems stabilią palaikomąją lomitapido dozę, pradėjus vartoti bet kurį kitą silpną citochromo P450 (CYP) 3A4 inhibitorių, reikia atskirti vaistinių preparatų (lomitapido ir silpno CYP3A4 inhibitoriaus) dozes 12 valandų pertrauka. Jeigu lomitapidu gydomas pacientas vartoja daugiau kaip vieną silpną CYP3A4 inhibitorių, reikia taikyti papildomas atsargumo priemones. Reikia apsvarstyti didžiausios lomitapido dozės ribojimą pagal pageidaujamą MTL cholesterolio kiekio sumažėjimą.

Atsižvelgiant į klinikinių tyrimų metu nustatytą nepakeičiamųjų riebalų rūgščių ir vitamino E kiekio sumažėjimą organizme, visą gydymo Lojuxta laikotarpį pacientams reikia kasdien vartoti maisto papildų, su kuriais suaugusieji ir 9 metų bei vyresni vaikai gautų 400 tarptautinių vienetų (TV) vitamino E, o 5-8 metų vaikai – 200 TV vitamino E bei maždaug 200 mg linolo rūgšties, 110 mg eikozapentaeno rūgšties, 210 mg alfa linoleno rūgšties ir 80 mg dokozaheksaeno rūgšties per parą (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

65 metų ir vyresnių pacientų gydymo lomitapidu patirties sukaupta nedaug. Todėl gydant šiuos pacientus, reikia būti itin atidiems.

Kadangi pagal rekomenduojamą dozavimo režimą gydymas pradedamas nuo mažiausios dozės, kuri atsargiai didinama atsižvelgiant į tai, kaip kiekvienas pacientas toleruoja vaistinį preparatą, gydant senyvus pacientus, koreguoti dozavimo režimo nerekomenduojama.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Lomitapido negalima vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, įskaitant pacientus, kuriems nustatyti nuolatiniai neaiškių priežasčių sukelti kepenų funkcijos tyrimų rezultatų nukrypimai nuo normos (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Suaugusiems pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasė pagal *Child-Pugh* skalę), negalima viršyti 40 mg paros dozės. Pacientams vaikams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasė pagal *Child-Pugh* skalę), negalima viršyti šių lomitapido paros dozių: 5-10 metų vaikams negalima viršyti 10 mg per parą; 11-17 metų vaikams negalima viršyti 20 mg per parą.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Galutinės stadijos inkstų liga sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems taikoma dializė, negalima viršyti 40 mg paros dozės (žr. 5.2 skyrių). Galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams vaikams, kuriems taikoma dializė, negalima viršyti šių lomitapido paros dozių: 5-10 metų vaikams negalima viršyti 10 mg per parą; 11-17 metų vaikams negalima viršyti 20 mg per parą.

Vaikų populiacija

Lomitapido saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 5 metų vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Vartojant su maistu, lomitapido ekspozicija gali padidėti. Jį reikia vartoti, kai skrandis yra tuščias, užgeriant stikline vandens, praėjus ne mažiau kaip 2 valandoms po vakarienės, nes neseniai suvalgytame patiekale esantys riebalai gali turėti neigiamos įtakos vaistinio preparato toleravimui virškinimo trakte (žr. 4.4 skyrių). Jeigu pacientas negali nuryti visos (-ų) kapsulės (-ių), kapsulę (-es) galima atidaryti ir jų turinį užbarstyti ant mažo kiekio (1 arbatinio šaukštelio) obuolių arba bananų tyrės, kuriose iš esmės nėra riebalų.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Pacientai, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, ir pacientai, kuriems nustatyti nuolatiniai neaiškių priežasčių sukelti kepenų funkcijos tyrimų rezultatų nukrypimai nuo normos (žr. 4.2 skyrių).
- Pacientai, kuriems nustatyta reikšminga arba lėtinė žarnyno liga, kaip antai, uždegiminė žarnyno liga arba malabsorbcija.
- Tuo pačiu metu taikomas gydymas > 40 mg simvastatino dozėmis (žr. 4.5 skyrių).
- Tuo pačiu metu taikomas gydymas stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais (pvz., priešgrybeliniais azolais [tokiais, kaip itraconazolas, flukonazolas, ketokonazolas, vorikonazolas, posakonazolas], makrolidų grupės antibiotikais [tokiais, kaip eritromicinas ar klaritromicinas], ketolidų grupės antibiotikais [tokiais, kaip telitromicinas], žmogaus imunodeficit viruso (ŽIV) proteazės inhibitoriais, kalcio kanalų blokatoriais diltiazemu ir verapamilu bei vaistiniu preparatu nuo širdies ritmo sutrikimo dronedaronu [žr. 4.5 skyrių]).
- Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kepenų fermentų aktyvumo nukrypimai nuo normos

Vartojant lomitapidą, gali padidėti kepenų fermentų alaninaminotransferazės (ALT) ir aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas bei išsivystyti kepenų steatozė (žr. 5.1 skyrių). Atsiradusio tuo pat metu ar vėliau kliniškai reikšmingo bilirubino kiekio kraujo serume, tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) ar šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimo nenustatyta. Kokiu laipsniu lomitapido sukelta kepenų steatozė skatina aminotransferazės aktyvumo padidėjimą, nežinoma. Kepenų fermentų pokyčiai gali pasireikšti bet kuriuo gydymo metu.

Nors kepenų funkcijos sutrikimo (aminotransferazės aktyvumo padidėjimo kartu su bilirubino kiekio ar TNS padidėjimu) ar kepenų nepakankamumo atvejų neužregistruota, baiminamasi, kad lomitapidas gali sukelti steatozinį hepatitą, kuris per kelerius metus gali progresuoti į cirozę. Nustatyti tokius nepageidaujamus gydymo lomitapidu rezultatus atliekant klinikinius tyrimus, kuriais buvo pagrįsti lomitapido saugumas ir veiksmingumas gydant HSH, atsižvelgiant į jų dydį ir trukmę, tikriausiai nebūtų pavykę.

Kepenų funkcijos tyrimų rezultatų stebėjimas

Prieš pradėdant gydymą Lojuxta reikia nustatyti ALT, AST, šarminės fosfatazės aktyvumą, bendrą bilirubino kiekį, gama gliutamilttransferazės aktyvumą ir albumino kiekį kraujo serume. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, taip pat pacientams, kuriems nustatyti nuolatiniai neaiškių priežasčių sukelti kepenų funkcijos tyrimų rezultatų nukrypimai nuo normos. Jeigu prieš gydymo pradžią nustatyti su kepenų funkcija susijusių tyrimų rezultatai neatitinka normos rodiklių, reikia apsvarstyti galimybę gydymą šiuo vaistiniu preparatu pradėti tik po to, kai hepatologas atliks atitinkamus tyrimus ir bus išsiaiškinti arba pašalinti prieš gydymo pradžią nustatyti nukrypimai nuo normos.

Pirmaisiais metais su kepenų funkcija susijusius tyrimus (bent ALT ir AST aktyvumą) reikia matuoti kaskart prieš didinant dozę arba kas mėnesį, atsižvelgiant į tai, kas įvyks pirma. Po pirmų metų šiuos tyrimus reikia atlikti bent vieną kartą per 3 mėnesius ir kaskart prieš didinant dozę. Nustačius aminotransferazės aktyvumo padidėjimą, reikia sumažinti lomitapido dozę, o esant ilgalaikiam arba kliniškai reikšmingam šio rodiklio padidėjimui, gydymą lomitapidu nutraukti (žr. 2 lentelę).

Dozės keitimas dėl kepenų aminotransferazių aktyvumo padidėjimo

2 lentelėje apibendrintos rekomendacijos dėl pacientų, kuriems taikant gydymą Lojuxta padidėjo aminotransferazių aktyvumas, stebėjimo ir dozės koregavimo.

2 lentelė. Dozės koregavimas ir pacientų stebėjimas padidėjus aminotransferazių aktyvumui

ALT arba AST	Rekomendacijos dėl gydymo ir stebėjimo*
≥ 3x ir < 5x viršija viršutinę normos ribą (VNR)	- Savaitės laikotarpiu atlikite pakartotinį tyrimą ir įsitikinkite, kad aminotransferazių aktyvumas vis dar yra padidėjęs. - Patvirtinus padidėjusį aminotransferazių aktyvumą, sumažinkite dozę ir atlikite papildomus su kepenų funkcija susijusius tyrimus, jeigu jie dar neatlikti (pvz., nustatykite šarminės fosfatazės aktyvumą, bendrą bilirubino kiekį ir TNS). - Kartokite tyrimus kas savaitę ir gydymą Lojuxta pertraukite, jeigu pacientui pasireikštų kepenų funkcijos nukrypimo nuo normos požymių (padidėtų bilirubino kiekis ar TNS), jeigu aminotransferazių aktyvumas padidėtų iki > 5x VNR arba per maždaug 4 savaites nesumažėtų iki < 3x VNR. Nustačius, kad aminotransferazių aktyvumas nuolat yra > 3x VNR, nusiųskite pacientą pas hepatologą tolesniems tyrimams. - Jeigu aminotransferazių aktyvumui sumažėjus iki < 3x VNR, būtų nuspręsta atnaujinti gydymą Lojuxta, apsvarstykite galimybę sumažinti dozę ir dažniau atlikti su kepenų funkcija susijusius tyrimus.
≥ 5x viršija VNR	- Pertraukite gydymą ir atlikite papildomus su kepenų funkcija susijusius tyrimus, jeigu jie dar neatlikti (pvz., nustatykite šarminės fosfatazės aktyvumą, bendrą bilirubino kiekį ir TNS). Jeigu per maždaug 4 savaites aminotransferazių aktyvumas nesumažėja iki < 3x VNR, nusiųskite pacientą pas hepatologą tolesniems tyrimams. - Jeigu aminotransferazių aktyvumui sumažėjus iki < 3x VNR, būtų nuspręsta atnaujinti gydymą Lojuxta, sumažinkite dozę ir dažniau atlikite su kepenų funkcija susijusius tyrimus.

*Rekomendacijos pateikiamos remiantis amžiui ir lyčiai pritaikyta VNR, kuri atitinka maždaug 30-40 TV/l.

Jeigu padidėjus aminotransferazių aktyvumui, pacientui kartu pasireikštų klinikiniai kepenų pažeidimo požymiai (tokie, kaip pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, karščiavimas, gelta, letargija, į gripą panašūs simptomai), padidėtų bilirubino kiekis iki ≥ 2x VNR arba išsivystytų aktyvi kepenų liga, reikia nutraukti gydymą Lojuxta ir pacientą nusiųsti pas hepatologą tolesniems tyrimams.

Galimybę atnaujinti gydymą Lojuxta galima apsvarstyti, jeigu manoma, kad jo nauda yra didesnė už riziką, susijusią su galima kepenų liga.

Kepenų steatozė ir progresuojančios kepenų ligos rizika

Dėsningsai lomitapido veikimo mechanizmui, daugumos Lojuxta gydytų pacientų kepenyse padidėjo riebalų kiekis. Atviro III fazės tyrimo su suaugusiaisiais metu, 18 iš 23 HSH sergančių pacientų išsivystė kepenų steatozė (riebalų kiekis kepenyse: > 5,56 %), kuri nustatyta atliekant branduolių magnetinio rezonanso (BMR) spektroskopiją (žr. 5.1 skyrių). Atlikus BMR spektroskopiją nustatyta, kad riebalų kiekis kepenyse vidutiniškai padidėjo nuo 1 % gydymo pradžioje iki 6 % – ir po 26, ir po 78 gydymo savaitių. Atviro III fazės tyrimo su pacientais vaikais metu, išmatavus BMR vaizdavimo / magnetinio rezonanso vaizdavimo (MRV) būdu, absoliučiojo riebalų kiekio kepenyse padidėjimo nuo 3,3 % gydymo pradžioje mediana po 24 savaitių buvo 4,4 %, o po 104 savaitių – 3,6 %. Kepenų steatozė yra progresuojančios kepenų ligos, įskaitant steatohepatitą ir cirozę, rizikos veiksnys. Kokios ilgalaikės gydymo lomitapidu sukeltos kepenų steatozės pasekmės, nežinoma. Klinikinių tyrimų duomenys rodo, jog nutraukus gydymą Lojuxta, kepenyse susikaupęs riebalų kiekis sumažėja iki pradinės ribos, tačiau, ar histologinės pasekmės išlieka, ypač po ilgalaikio šio vaistinio preparato vartojimo, nežinoma.

Stebėjimas dėl progresuojančios kepenų ligos požymių

Prieš pradėdant gydymą ir toliau kasmet reikia reguliariai tikrinti, ar neatsirado steatohepatito ir (arba) fibrozės požymių, atliekant šiuos vaizdinius ir biologinių žymenų tyrimus:

- Pacientams vaikams:
 - riebalų kiekio kepenyse vaizdavimo tyrimą ultragarsu arba BMR vaizdavimo / MRV būdu
 - gama gliutamilttransferazės aktyvumo ir albumino kiekio kraujo serume tyrimus, siekiant nustatyti, ar nepažeistos kepenys
- Suaugusiems pacientams:
 - vaizdinį audinių elastingumo tyrimą, pvz., elastografinį tyrimą aparatu „Fibroscan“, akustinės spinduliuotės impulsų (angl. *acoustic radiation force impulse*, ARFI) arba magnetinio rezonanso elastografiją
 - gama gliutamilttransferazės aktyvumo ir albumino kiekio kraujo serume tyrimus, siekiant nustatyti, ar nepažeistos kepenys
 - bent vieno iš kiekvienos toliau nurodytų kategorijų žymenų tyrimą:
 - didelio jautrumo C reaktyvusis baltymas, eritrocitų nusėdimo greitis (ENG), citokeratino 18 fragmentas (CK-18), *NashTest* tyrimas (dėl kepenų uždegimo)
 - ELF (angl. *Enhanced Liver Fibrosis*) tyrimas, *Fibrometer* tyrimas, AST ir ALT santykis, fibrozės 4 (*Fib-4*) indeksas, *Fibrotest* tyrimas (dėl kepenų fibrozės)

Atliekant šiuos tyrimus ir vertinant jų rezultatus, pacientą gydantis gydytojas turi bendradarbiauti su hepatologu. Jeigu, atsižvelgiant į rezultatus, nusprenžiamas, kad pacientui gali būti išsivystęs steatohepatitas arba fibrozė, reikia apsvarstyti galimybę atlikti kepenų biopsiją.

Jeigu biopsija patvirtina, kad yra steatohepatitas ar fibrozė, reikia pakartotinai įvertinti naudos ir rizikos santykį ir prireikus nutraukti gydymą.

Dehidratacija

Poregistraciniu laikotarpiu gauta pranešimų apie pacientų, gydytų lomitapidu, dehidratacijos ir hospitalizacijos atvejus. Lomitapidu gydomus pacientus reikia įspėti dėl galimos dehidratacijos rizikos, susijusios su nepageidaujamomis virškinimo trakto reakcijomis, ir kad būtina imtis atsargumo priemonių skysčių netekimui išvengti.

Lojuxta vartojimas kartu su CYP3A4 inhibitoriais

Manoma, kad lomitapidą metabolizuoja CYP3A4. CYP3A4 inhibitoriai didina lomitapido ekspoziciją – vartojant stiprius inhibitorius, šios medžiagos ekspozicija padidėja maždaug 27 kartus. Vartoti Lojuxta kartu su vidutinio stiprumo ar stipriais CYP3A4 inhibitoriais negalima (žr. 4.3 skyrių). Atliekant lomitapido klinikinius tyrimus, vienam suaugusiam HSH sergančiam pacientui pradėjus vartoti stiprų CYP3A4 inhibitorių klaritromiciną, per kelias dienas smarkiai padidėjo aminotransferazių aktyvumas (ALT: 24x VNR); AST: 13x VNR). Jeigu gydymas vidutinio stiprumo ar stipriais CYP3A4 inhibitoriais neišvengiamas, gydymo tokiais vaistiniais preparatais laikotarpiu gydymą Lojuxta reikia nutraukti.

Manoma, kad silpni CYP3A4 inhibitoriai padidina lomitapido ekspoziciją, kai vartojami kartu. Vartojant kartu su atorvastatinu, Lojuxta dozę reikia suvartoti išlaikant 12 valandų pertrauką arba sumažinti per pusę (žr. 4.2 skyrių). Lojuxta dozę reikia suvartoti išlaikant 12 valandų pertrauką nuo bet kurio kito silpno CYP3A4 inhibitoriaus.

Lojuxta vartojimas kartu su CYP3A4 induktoriais

Vartojant vaistinius preparatus, kurie indukuoja CYP3A4, lomitapido metabolizmo greitis ir apimtys turėtų padidėti. CYP3A4 induktorių poveikis priklauso nuo laiko ir stipriausias jų poveikis gali pasireikšti tik po 2 ar daugiau savaičių nuo vartojimo pradžios. Ir, atvirkščiai, nustojus vartoti CYP3A4 induktorių, indukcinis jų poveikis CYP3A4 gali išnykti tik po 2 ar daugiau savaičių.

Manoma, kad kartu vartojamas CYP3A4 induktorius susilpnina lomitapido veikimą. Tikriausiai kiekvienu atveju poveikis šio vaistinio preparato veiksmingumui būtų skirtingas. Kartu su Lojuxta skiriant CYP3A4 induktorius (t. y. aminogliutetimidą, nafciliną, ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius, fenobarbitalį, rifampiciną, karbamazepiną, pioglitazoną, gliukokortikoidus, modafinilį ir fenitoiną), reikia atsižvelgti į vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos, kuri gali pakenkti vaistinio preparato veiksmingumui, galimybę. Reikia vengti vartoti Lojuxta kartu su jonažolėmis.

Vartojant tokius vaistinių preparatų derinius, rekomenduojama dažniau tikrinti MTL cholesterolio kiekį ir apsvarstyti galimybę padidinti lomitapido dozę, siekiant išlaikyti pageidaujamą veiksmingumo lygį, jeigu CYP3A4 induktorių numatyta vartoti ilgą laiką. Nustojus vartoti CYP3A4 induktorių, reikia atsižvelgti į padidėjusios lomitapido ekspozicijos galimybę ir prireikus sumažinti šio vaistinio preparato dozę.

Lojuxta vartojimas kartu su HMG-CoA reduktazės inhibitoriais (statinais)

Lomitapidas didina statinų koncentracijas kraujo plazmoje. Reikia stebėti, ar pacientams, kurie jį vartoja kaip papildomą gydymo priemonę kartu su statinų grupės vaistiniu preparatu, nepasireiškia nepageidaujamų reiškinių, susijusių su didelių statinų dozių vartojimu. Statinai retkarčiais sukelia miopatiją. Retais atvejais miopatija gali įgauti rhabdomiolizės formą su mioglobinurijos sukeltu ūminiu inkstų nepakankamumu arba be jo, ir gali sukelti mirtį. Visi pacientai, kurie vartoja ne tik statino, bet ir lomitapido, turi būti informuoti apie galimą padidėjusią miopatijos riziką ir jiems nurodyta kuo skubiau pranešti apie nepaaiškinamą raumenų skausmą, jautrumą ar silpnumą. Kartu su Lojuxta negalima vartoti didesnių kaip 40 mg simvastatino dozių (žr. 4.3 skyrių).

Greipfrutų sultys

Vartojant Lojuxta, greipfrutų sultis reikia išbraukti iš valgiaraščio.

Viršterapinio arba subterapinio antikoaguliacinio poveikio rizika vartojant kumarino grupės antikoaguliantus

Lomitapidas didina varfarino koncentracijas kraujo plazmoje. Padidinus lomitapido dozę, kraujo krešėjimas gali būti slopinamas daugiau negu reikia, o ją sumažinus – mažiau negu reikia. Apsunkintas TNS reguliavimas turėjo įtakos vieno iš penkių suaugusių pacientų, kurie kartu su lomitapidu vartojo varfariną, ankstyvam pasitraukimui iš III fazės tyrimo. Reikia reguliariai tikrinti varfariną vartojančių pacientų TNS, ypač pakeitus lomitapido dozę. Kai kliniškai reikalinga, turi būti pakoreguota varfarino dozė.

Alkoholio vartojimas

Alkoholis gali padidinti riebalų kiekį kepenyse ir pažeisti kepenis arba pasunkinti kepenų pažeidimą. Atliekant III fazės tyrimą, 3 iš 4 suaugusių pacientų, kurių ALT aktyvumas buvo padidėjęs iki $> 5 \times \text{VNR}$, teigė suvartojantys daugiau alkoholio, nei rekomenduota protokole. Vartoti alkoholį gydymo lomitapidu laikotarpiu nerekomenduojama.

Hepatotoksinės medžiagos

Jeigu pacientas Lojuxta vartoja kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti hepatotoksinį poveikį, tokiais, kaip izotretinoinas, amjodaronas, acetaminofenas ($> 4 \text{ g}$ per parą ir ≥ 3 paras per savaitę), metotreksatas, tetraciklinai ir tamoksifenas, reikia imtis atsargumo priemonių. Kokį poveikį gali sukelti lomitapido vartojimas kartu su kitais hepatotoksiniiais vaistiniais preparatais, nežinoma. Tokiu atveju gali būti pateisinamas dažnesnis su kepenų funkcija susijusių tyrimų rezultatų sekimas.

Susilpnėjusi riebaluose tirpių vitaminų ir serumo riebalų rūgščių absorbcija

Atsižvelgiant į lomitapido veikimo mechanizmą plonojoje žarnoje, ši medžiaga gali silpninti riebaluose tirpių maistinių medžiagų absorbciją. III fazės tyrimų metu suaugę pacientai ir pacientai vaikai kasdien vartojo maisto papildus – vitaminą E bei linolo, alfa linoleno, eikozapentaeno ir dokozaheksaeno rūgštis. Atliekant III fazės tyrimą su suaugusiais, nuo gydymo pradžios iki 26-os savaitės vidutinis vitamino E bei alfa linoleno, linolo, eikozapentaeno, dokozaheksaeno ir arachidono rūgščių kiekis kraujyje sumažėjo, tačiau nenukrito žemiau apatinės rekomenduojamo intervalo ribos. Nepageidaujamų klinikinių šių rodiklių sumažėjimo pasekmių nenustatyta iki 78-os gydymo lomitapidu savaitės. Lojuxta gydomi pacientai turi kasdien vartoti maisto papildų, su kuriais suaugusieji ir 9 metų bei vyresni vaikai gautų 400 TV vitamino E, o 5-8 metų vaikai – 200 TV vitamino E bei maždaug 200 mg linolo rūgšties, 210 mg alfa linoleno rūgšties, 110 mg eikozapentaeno rūgšties, ir 80 mg dokozaheksaeno rūgšties.

Vaisingų moterų ir paauglių kontracepcijos priemonės

Prieš pradėdant gydymą, vaisingas moteris ir paauglės reikia atitinkamai informuoti apie veiksmingas kontracepcijos būdus, ir jos turi pradėti naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones. Pacientes, kurios vartoja geriamuosius estrogeninius kontraceptikus, reikia informuoti apie tai, kad dėl viduriavimo ir (arba) vėmimo jų veiksmingumas gali sumažėti (žr. 4.5 skyrių). Geriamieji kontraceptikai, kurių sudėtyje yra estrogeno, yra silpni CYP3A4 inhibitoriai (žr. 4.2 skyrių).

Pacientės turi būti informuotos, kad pastojus reikia nedelsiant kreiptis į savo gydytoją ir nutraukti Lojuxta vartojimą (žr. 4.6 skyrių).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Laktozė

Lojuxta sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis lomitapidui ir kitokia sąveika

3 lentelė. Lomitapido ir kitų vaistinių preparatų sąveika bei kitokios sąveikos formos

Vaistiniai preparatai	Poveikis lomitapido koncentracijai	Rekomendacija dėl vartojimo kartu su lomitapidu
CYP3A4 inhibitoriai	<u>Stiprūs ir vidutinio stiprumo inhibitoriai</u> Lomitapido 60 mg dozę vartojant kartu su stipraus CYP3A4 inhibitoriaus ketokonazolo 200 mg doze du kartus per parą, lomitapido plotas po kreive (<i>AUC</i>) padidėjo maždaug 27 kartus ir didžiausia koncentracija kraujyje (<i>C_{max}</i>) padidėjo maždaug 15 kartų. Vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorių ir lomitapido sąveikų tyrimų neatlikta.	<u>Stiprūs ir vidutinio stiprumo inhibitoriai</u> Vartoti stiprių ar vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorių kartu su Lojuxta negalima. Jeigu gydymas priešgrybeliniais azolais (pvz., itrakonazolu, ketokonazolu, flukonazolu, vorikonazolu, pozakonazolu), vaistiniu preparatu nuo širdies ritmo sutrikimo dronedaronu, makrolidų grupės antibiotikais (pvz., eritromicinu, klaritromicinu), ketolidų grupės antibiotikais (pvz., telitromicinu), ŽIV proteazės inhibitoriais, kalcio kanalų

Vaistiniai preparatai	Poveikis lomitapido koncentracijai	Rekomendacija dėl vartojimo kartu su lomitapidu
	Manoma, kad vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai turi svarbų poveikį lomitapido farmakokinetikai. Remiantis tyrimo su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi ketokonazolu rezultatais ir anksčiau sukauptais CYP3A4 modelyje ištirto midazolamo duomenimis, kartu su lomitapidu vartojant vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius, jo ekspozicija turėtų padidėti 4 – 10 kartų.	blokatoriais diltiazemu ir verapamilium yra neišvengiamas, gydymo šiais vaistiniais preparatais laikotarpiu gydymą Lojuxta reikia nutraukti (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Greipfrutų sultys yra vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius, kuris gali gerokai padidinti lomitapido ekspoziciją. Lojuxta vartojantys pacientai turi vengti vartoti greipfrutų sultis.
	<u>Silpni inhibitoriai</u> Manoma, kad silpni CYP3A4 inhibitoriai padidina lomitapido ekspoziciją, kai vartojami kartu. Lomitapido 20 mg dozę vienu metu vartojant kartu su atorvastatinu, silpnu CYP3A4 inhibitoriumi, AUC ir C_{max} padidėjo maždaug 2 kartus. Kai lomitapido dozė buvo vartojama išlaikant 12 valandų pertrauką nuo atorvastatino dozės, kliniškai reikšmingo lomitapido ekspozicijos padidėjimo nenustatyta. Lomitapido 20 mg dozę ir etinilestradiolio / norgestimato, silpnų CYP3A4 inhibitorių, vartojant vienu metu arba išlaikant 12 valandų pertrauką, kliniškai reikšmingo lomitapido ekspozicijos padidėjimo nenustatyta.	<u>Silpni inhibitoriai</u> Paskyrus kartu su atorvastatinu, lomitapido dozę reikia vartoti išlaikant 12 valandų pertrauką arba sumažinti per pusę (žr. 4.2 skyrių). Lomitapido dozę reikia suvartoti išlaikant 12 valandų pertrauką nuo bet kurio kito kartu vartojamo silpno CYP3A4 inhibitoriaus. Prie silpnų CYP3A4 inhibitorių priskiriami: alprazolamas, amjodaronas, amlodipinas, atorvastatinas, azitromicinas, bikalutamidas, cilostazolas, cimetidinas, ciklosporinas, klotrimazolas, fluoksetinas, fluvoksaminas, fosaprepitantas, ženšenis, kanadinė auksašaknė, izoniazidas, ivakaftoras, lacidipinas, lapatinibas, linagliptinas, nilotinibas, geriamieji kontraceptikai, kurių sudėtyje yra estrogeno, pazopanibas, pipirmėčių aliejus, propiverinas, ranitidinas, ranolazinas, roksitromicinas, karčiavaisio citrinmedžio vaisiai, takrolimuzas, tikagreloras ir tolvaptanas. Šis sąrašas nėra išsamus ir vaistinius preparatus skiriantys gydytojai turi peržiūrėti informaciją apie vaistinių preparatų, kuriuos numatoma skirti kartu su Lojuxta, išrašymo (skyrimo) tvarką dėl galimos su CYP3A4 susijusios sąveikos. Kokį poveikį turėtų kartu su lomitapidu vartojami daugiau kaip vienas silpnas CYP3A4 inhibitorius, neiširta, tačiau manoma, kad jų poveikis lomitapido ekspozicijai būtų didesnis, nei kartu su lomitapidu vartojamų pavienių inhibitorių.

Vaistiniai preparatai	Poveikis lomitapido koncentracijai	Rekomendacija dėl vartojimo kartu su lomitapidu
		Jeigu Lojuxta gydomas pacientas vartoja daugiau kaip vieną silpną CYP3A4 inhibitorių, reikia taikyti papildomas atsargumo priemones.
CYP3A4 induktoriai	Vartojant vaistinių preparatų, kurie indukuoja CYP3A4, lomitapido metabolizmo greitis ir apimtys turėtų padidėti. Todėl lomitapido poveikis turėtų susilpnėti. Tikriausiai kiekvienu atveju poveikis šio vaistinio preparato veiksmingumui būtų skirtingas.	Kartu su lomitapidu skiriant CYP3A4 induktorius (t. y. aminogliutetimidą, nafciliną, ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius, fenobarbitalį, rifampiciną, karbamazepiną, pioglitazoną, gliukokortikoidus, modafinilį ir fenitoiną), reikia atsižvelgti į vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos, kuri gali pakenkti vaistinio preparato veiksmingumui, galimybę. Vartojant tokius vaistinių preparatų derinius, rekomenduojama dažniau tikrinti MTL cholesterolio kiekį ir apsvarstyti galimybę padidinti lomitapido dozę, siekiant išlaikyti pageidaujamą veiksmingumo lygį, jeigu CYP3A4 induktoriaus numatyta vartoti ilgą laiką.
Tulžies rūgščių sekvestrantai	Lomitapido sąveikos su tulžies rūgščių sekvestrantais (dervomis, tokiomis, kaip kolesevelamas ir kolestiraminas) tyrimų neatlikta.	Kadangi tulžies rūgščių sekvestrantai gali sutrikdyti geriamųjų vaistinių preparatų absorbciją, tulžies rūgščių sekvestrantus reikia vartoti likus arba praėjus ne mažiau kaip 4 valandoms po Lojuxta vartojimo.

Lomitapido poveikis kitiems vaistiniams preparatams

HMG-CoA reduktazės inhibitoriai (statinai)

Vartojant lomitapidą, statinų koncentracijos kraujo plazmoje padidėja. Kai yra nusistovėjusi pusiausvyrinė koncentracija, pacientui išgėrus 60 mg lomitapido dozę prieš suvartojant 40 mg simvastatino, simvastatino rūgšties AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai 68 ir 57 %. Kai yra nusistovėjusi pusiausvyrinė koncentracija, pacientui išgėrus 60 mg lomitapido dozę prieš suvartojant 20 mg atorvastatino, atorvastatino rūgšties AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai 52 ir 63 %. Kai yra nusistovėjusi pusiausvyrinė koncentracija, pacientui išgėrus 60 mg lomitapido dozę prieš suvartojant 20 mg rozuvastatino, laikas iki didžiausios rozuvastatino rūgšties koncentracijos susidarymo (T_{max}) pailgėjo nuo 1 iki 4 valandų, AUC padidėjo 32 %, o C_{max} nepakito. Vartojant simvastatiną miopatijos rizika susijusi su doze. Didelėmis simvastatino dozėmis (> 40 mg) gydomiems pacientams vartoti Lojuxta negalima (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Kumarino grupės antikoagulantai

Esant pusiausvyrinei koncentracijai ir praėjus 6 dienoms po 10 mg varfarino dozės suvartojimo išgėrus 60 mg lomitapido, TNS padidėjo 1,26 karto. R(+) varfarino enantiomero ir S(–) varfarino enantiomero AUC padidėjo atitinkamai 25 ir 30 %. R(+) varfarino enantiomero ir S(–) varfarino enantiomero C_{max} padidėjo atitinkamai 14 ir 15 %. Prieš pradedant gydymą Lojuxta, pacientams, kuriems Lojuxta paskirtas kartu su kumariniais (pvz., varfarinu), prieš pradedant vartoti Lojuxta reikia nustatyti TNS, ir šiuos pacientus reikia reguliariai stebėti bei pakoreguoti jiems paskirtą kumarinų dozę, jeigu kliniškai reikalinga (žr. 4.4 skyrių).

Fenofibratas, niacinas ir ezetimibas

Esant pusiausvyrinei koncentracijai išgėrus lomitapido prieš suvartojant 145 mg mikronizuoto fenofibrato, 1 000 mg pailginto atpalaidavimo niacino arba 10 mg ezetimibo, kliniškai reikšmingo poveikio šių vaistinių preparatų ekspozicijai nenustatyta. Šiuos vaistinius preparatus vartojant kartu su Lojuxta, jų dozės koreguoti nereikia.

Geriamieji kontraceptikai

Esant pusiausvyrinei koncentracijai išgėrus 50 mg lomitapido kartu su geriamaisiais kontraceptikais, kurių sudėtyje yra estrogeno, jokio kliniškai ar statistiškai reikšmingo poveikio geriamojo kontraceptiko sudedamųjų dalių (etinilestradiolio ir norgestimato metabolito 17-deacetil-norgestimato) farmakokinetikai nenustatyta. Manoma, kad lomitapidas neturi tiesioginės įtakos geriamųjų kontraceptikų, kurių sudėtyje yra estrogeno, veiksmingumui; tačiau dėl viduriavimo ir (arba) vėmimo gali susilpnėti hormonų absorbcija. Ilgalaikio ar stipraus viduriavimo ir (arba) vėmimo atvejais, kai šie simptomai nepraeina daugiau kaip 2 paras, simptomams išnykus, 7 dienas reikia naudoti papildomas kontracepcijos priemones.

P-glikoproteino (p-gp) substratai

Lomitapidas *in vitro* slopina p-gp, ir gali sustiprinti p-gp substratų absorbciją. Lojuxta vartojant kartu su p-gp substratais (pvz., aliskirenu, ambrisentanu, kolchicinu, dabigatranu, eteksilatu, digoksinu, everolimuzu, feksofenadinu, imatinibu, lapatinibu, maraviroku, nilotinibu, posakonazolu, ranolazinu, saksgliptinu, sirolimuzu, sitagliptinu, talinololiu, tolvaptanu, topotekanu), p-gp substratų absorbcija gali sustiprėti. Reikia apsvarstyti, ar nesumažinti kartu su Lojuxta vartojamo p-gp substrato dozės.

Vaistinių preparatų sąveikos in vitro vertinimas

Lomitapidas slopina CYP3A4. Lomitapidas neindukuoja citochromo P izofermentų 1A2, 3A4 ar 2B6 ir neslopina citochromo P izofermentų 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ar 2E1. Lomitapidas nėra p-gp substratas, tačiau slopina p-gp. Lomitapidas neslopina krūties vėžio atsparumo baltymo (*angl. breast cancer resistance protein, BCRP*).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vartojimas vaisingoms moterims ir paauglėms

Prieš pradėdant gydymą, reikia įsitikinti, kad vaisingos moterys ir paauglės ne nėščios, taip pat reikia atitinkamai informuoti jas apie veiksmingus kontracepcijos būdus, ir būtinumą pradėti taikyti veiksmingas kontracepcijos priemones. Pacientes, vartojančias geriamųjų kontraceptikų, kurių sudėtyje yra estrogenų, reikia informuoti apie tai, kad dėl viduriavimo ir (arba) vėmimo jų veiksmingumas gali sumažėti. Kol išnyks simptomai, reikia naudoti papildomas kontracepcijos priemones (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas

Lojuxta negalima vartoti nėštumo metu. Patikimų duomenų apie Lojuxta vartojimą nėščių moterų populiacijoje nėra. Atlikus tyrimus su gyvūnais, nustatyta, kad Lojuxta daro toksinį poveikį vystymuisi (teratogeninį ir embriotoksinį poveikį, žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmonėms nežinoma.

Žindymas

Ar lomitapidas išsiskiria į motinos pieną, nežinoma. Dėl galimo nepageidaujamo poveikio, kuris remiantis tyrimų su gyvūnais rezultatais gali pasireikšti vartojant lomitapidą (žr. 5.3 skyrių), atsižvelgiant į vaistinio preparato svarbą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar gydymą šiuo vaistiniu preparatu.

Vaisingumas

Esant sisteminei lomitapido ekspozicijai (AUC), kuri maždaug 4–5 kartus viršija šio vaistinio preparato ekspoziciją žmonėms vartojant didžiausią rekomenduojamą jo dozę, nepageidaujamo poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Lojuxta gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai dėl galimo poveikio nervų sistemai, pasireiškiančio, pvz., svaiguliu (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo charakteristikų santrauka

Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė gydymo laikotarpiu, buvo kepenų aminotransferazių aktyvumo nukrypimai nuo normos (žr. 4.4 skyrių).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos suaugusiems yra susijusios su poveikiu virškinimo traktui (93 %), t. y. viduriavimas (79 %), pykinimas (65 %), dispepsija (38 %) ir vėmimas (34 %). Kitos reakcijos, kurios pasireiškė ne mažiau kaip 20 % pacientų, buvo pilvo skausmas, nemalonūs pojūčiai pilve, pilvo išpūtimas, vidurių užkietėjimas ir pilvo pūtimas. Nepageidaujamos virškinimo trakto reakcijos buvo dažnesnės tame tyrimo etape, kai buvo didinama vaistinio preparato dozė, ir jų sumažėjo nusistovėjus didžiausiai toleruojamai lomitapido dozei.

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta, buvo viduriavimas (14 %), vėmimas (10 %), pilvo išpūtimas (7 %) ir padidėjęs ALT aktyvumas (7 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėse

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pagal MedDRA OSK (organų sistemų klasę) ir pagal dažnį, pirmiausia nurodant dažniausias reakcijas. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

4 lentelėje išvardytos visos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios HŠH sergantiems suaugusiems pacientams ir pacientams vaikams, kurie buvo gydomi klinikinių tyrimų metu ir poregistraciniu laikotarpiu.

4 lentelė. HŠH sergantiems pacientams pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų dažnis

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Dažnas	Gastroenteritas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Sumažėjęs apetitas*
	Dažnis nežinomas	Dehidratacija
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Svaigulys Galvos skausmas Migrena

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas* Pykinimas* Vėmimas* Nemalonūs pojūčiai pilve Dispepsija Pilvo skausmas* Skausmas viršutinėje pilvo dalyje* Pilvo pūtimas* Pilvo išpūtimas Vidurių užkietėjimas
	Dažnas	Gastritas Rektalinis tenezmas Aerofagija Neatidėliotinas poreikis tuštintis Raugėjimas Dažnas tuštinimasis* Skrandžio išsiplėtimas Skrandžio funkcijos sutrikimas Gastroezofaginio reflukso liga Kraujavimas iš hemoroidinių mazgų Regurgitacija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Labai dažnas	Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas* Padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas*
	Dažnas	Padidėjęs transaminazių aktyvumas* Kepenų steatozė* Hepatotoksiškumas Hepatomegalija* Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Ekchimozė Papulės Eriteminis išbėrimas Ksantomos
	Dažnis nežinomas	Alopecija
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnis nežinomas	Mialgija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Nuovargis
Tyrimai	Labai dažnas	Svorio sumažėjimas
	Dažnas	Padidėjęs tarptautinis normalizuotas santykis Sumažėjęs kalio kiekis kraujyje Sumažėjęs karotino kiekis Tarptautinio normalizuoto santykio nukrypimas nuo normos Pailgėjęs protrombino laikas Sumažėjęs vitamino E kiekis Sumažėjęs vitamino K kiekis

* Nepageidaujama reakcija pasireiškė vaikams ir suaugusiems pacientams.
Visos kitos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė tik suaugusiems pacientams.

5 lentelėje išvardytos visos nepageidaujamos reakcijos, registruotos II fazės tyrimuose, kuriuose vertinti pacientai, kuriems padidėjęs MTL cholesterolio kiekis (nesergant HŠH) ir taikyta lomitapido monoterapija (N = 291).

5 lentelė. Pacientams, kuriems nustatytas padidėjęs MTL cholesterolio kiekis, pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų dažnis

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Nedažnas	Gastroenteritas Virškinimo trakto infekcija Gripas Nazofaringitas Sinusitas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Anemija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Sumažėjęs apetitas
	Nedažnas	Dehidratacija Padidėjęs apetitas
Nervų sistemos sutrikimai	Nedažnas	Parestezija Mieguistumas
Akių sutrikimai	Nedažnas	Akių užtinimas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Nedažnas	Svaigimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nedažnas	Opos ryklės gleivinėje Viršutinių kvėpavimo takų kosulio sindromas
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas Pykinimas Pilvo pūtimas
	Dažnas	Skausmas viršutinėje pilvo dalyje Pilvo išpūtimas Pilvo skausmas Vėmimas Nemalonūs pojūčiai pilve Dispepsija Raugėjimas Skausmas apatinėje pilvo dalyje Dažnas tuštinimasis
	Nedažnas	Burnos džiūvimas Kietos išmatos Gastroezofaginio reflukso liga Skausmingas pilvas Nemalonūs pojūčiai viršutinėje pilvo dalyje Skrandžio išsiplėtimas Vėmimas krauju Kraujavimas iš apatinės virškinimo trakto dalies Reflukso sukeltas ezofagitas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas	Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas Padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas
	Nedažnas	Hepatomegalija Padidėjęs gama gliutamiltransferazės aktyvumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažnas	Pūslės Odos sausumas Padidėjęs prakaitavimas

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas	Raumenų spazmai
	Nedažnas	Artralgija Mialgija Skausmas galūnėse Sąnarių patinimas Raumenų trūkčiojimas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nedažnas	Hematurija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Nuovargis Asthenija
	Nedažnas	Krūtinės skausmas Drebulys Ankstyvas sotumo jausmas Sutrikusi eisena Negalavimas Karščiavimas
Tyrimai	Dažnas	Sumažėjęs neutrofilų skaičius Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius
	Nedažnas	Svorio sumažėjimas Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje Padidėjusi neutrofilų procentinė dalis Baltymas šlapime Pailgėjęs protrombino laikas Plaučių funkcijos tyrimo rezultatų nukrypimai nuo normos Padidėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius

Vaikų populiacija

Ištirtas lomitapido saugumas ir veiksmingumas 5-17 metų pacientams vaikams, sergantiems HŠH. III fazės tyrimo metu lomitapidu gydyti 43 pacientai (žr. 5.1 skyrių). Naujų saugumo problemų nenustatyta. Pacientams vaikams virškinimo trakto reiškiniai buvo retesni ir silpnesni. Kliniškai reikšmingų estradiolio arba testosterono koncentracijos serume pokyčių neregistruota, o padidėjimas atitiko tikėtiną raidos diapazoną (žr. 5.3 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju jokių specialių gydymo priemonių netaikoma. Perdozavimo atveju pacientą reikia gydyti simptomiškai ir, prireikus, taikyti palaikomąsias priemones. Reikia stebėti kepenų funkcijos tyrimus. Mažai tikėtina, kad hemodializė būtų veiksminga, kadangi lomitapidas stipriai jungiasi su baltymais.

Graužikai gerai toleravo iš karto sugirdytą lomitapido dozę, kuri ≥ 600 kartų viršijo žmonėms rekomenduojamą didžiausią šio vaistinio preparato dozę (1 mg/kg). Didžiausia lomitapido dozė, kurią pacientai vartojo klinikinių tyrimų metu, buvo iš karto išgeriama 200 mg dozė; nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą nebuvo.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Lipidus modifikuojantys vaistiniai preparatai, kiti lipidus modifikuojantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – C10AX12.

Veikimo mechanizmas

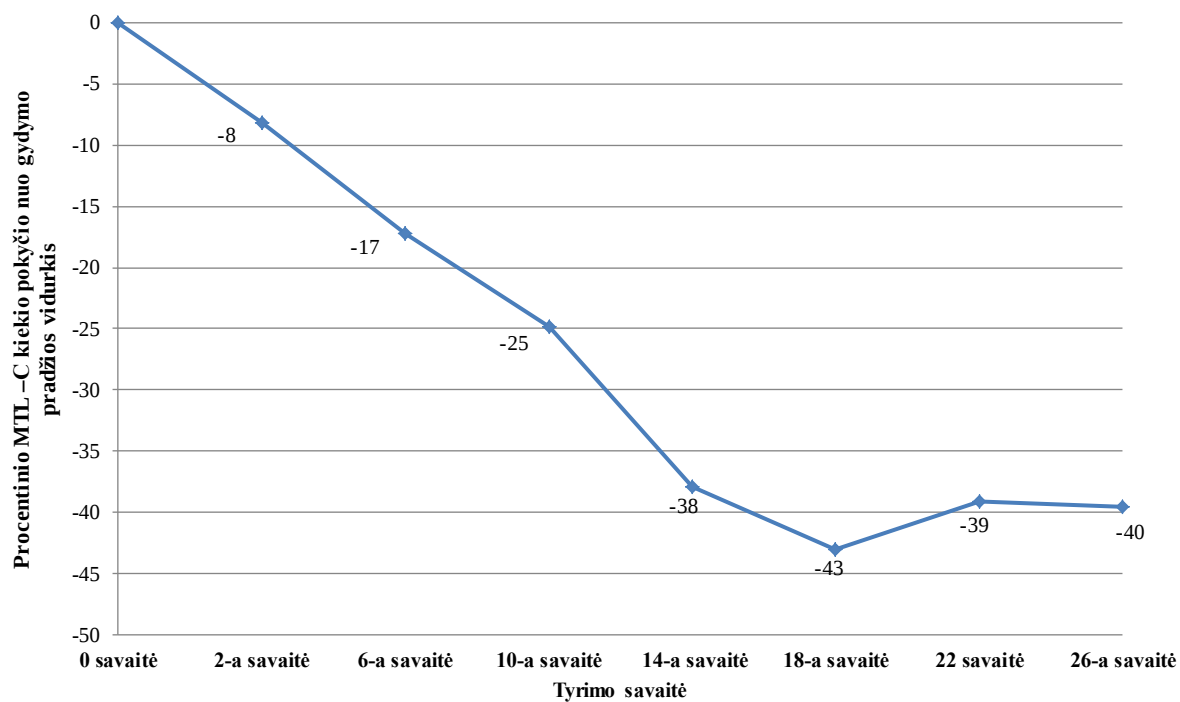
Lomitapidas yra selektyvusis mikrosomų trigliceridų perdavimo baltymo (MTPB) – ląstelės viduje esančio lipidus pernešančio baltymo, kuris aptinkamas endoplazminio tinklo kanalėlių viduje ir kuris atsakingas už pavienių lipidų molekulių surišimą ir judėjimą tarp membranų – inhibitorius. MTPB turi didžiausią įtaką lipoproteinų su apolipoproteinu B telkimuisi kepenyse ir žarnose. Slopinant MTPB, mažėja lipoproteinų išsiskyrimas ir apytakoje esančių nuo lipoproteino molekulės atskilusių lipidų, įskaitant cholesterolį ir trigliceridus, koncentracija.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Atliekant bendros grupės atvirą tyrimą (UP1002/AEGR-733-005), buvo vertinamas lomitapido veiksmingumas ir saugumas gydant HSH sergančius suaugusius pacientus, besilaikančius dietos, kurioje yra mažai riebalų, ir vartojančius kitus lipidų kiekį mažinančius vaistinius preparatus. Pacientams buvo nurodyta 6 savaites iki gydymo pradžios ir ne trumpiau kaip 26 gydymo savaites laikytis dietos, kurioje yra maža riebalų (kad iš riebalų būtų gaunama ne daugiau kaip 20 % kalorijų) ir toliau tęsti tokį gydymą lipidų kiekį mažinančiomis priemonėmis, koks buvo taikomas paciento įtraukimo į tyrimą metu, įskaitant aferezę, jei taikoma. Lomitapido dozė buvo didinama nuo 5 mg iki kiekvienu atveju nustatytos didžiausios toleruojamos ne didesnės kaip 60 mg dozės. Po 26-os savaitės pacientai buvo toliau gydomi lomitapidu, siekiant nustatyti ilgesnio gydymo šiuo vaistiniu preparatu poveikį, tačiau jiems buvo leista pagrindines lipidų kiekį mažinančias gydymo priemones pakeisti kitomis. Atliekant tyrimą, gydymas buvo tęsiamas iš viso 78 savaites.

Į tyrimą buvo įtraukti 29 pacientai, iš kurių 23 tyrime dalyvavo iki galo, t. y. 78-os savaitės pabaigos. Tyrime dalyvavo 16 vyrų (55 %) ir 13 moterų (45 %) nuo 18 iki 55 metų, kurių amžiaus vidurkis buvo 30,7 metų. Vidutinė lomitapido dozė 26-ą savaitę buvo 45 mg, o 78-ą savaitę – 40 mg. 26-ą savaitę vidutinis procentinis MTL cholesterolio kiekio pokytis nuo gydymo pradžios numatytoje gydyti populiacijoje buvo -40 % ($p < 0,001$). Vidutinis procentinis pokytis nuo gydymo pradžios iki 26-os savaitės, kiekvieno vertinimo metu taikant paskutinio stebėto atvejo duomenų perkėlimo į priekį metodą (angl. *last observation carried forward*, LOCF), pateiktas 1 paveikslėlyje.

1 paveikslėlis. Vidutiniai procentiniai MTL cholesterolio kiekio pokyčiai nuo gydymo pradžios iki 26-os savaitės atliekant pagrindinį veiksmingumo tyrimą UP1002/AEGR-733-005, kiekvieno vertinimo metu taikant LOCF metodą (N = 29).



Lipidų ir lipoproteinų kiekio pokyčiai per 26 ir 78 gydymo lomitapidu savaites pateikiami 6 lentelėje.

6 lentelė. Absoliučios reikšmės ir procentiniai lipidų ir lipoproteinų kiekio pokyčiai nuo gydymo pradžios iki 26-os ir 78-os savaitių (pagrindinis veiksmingumo tyrimas UP1002/AEGR-733-005)

Parametras (vienetai)	Gydymo pradžia	26-a savaitė (LOCF) (N = 29)			78-a savaitė (N = 23)		
	Vidurkis (SN)	Vidurkis (SN)	Procentinis pokytis	p reikšmė ^b	Vidurkis (SN)	Procentinis pokytis	p reikšmė ^b
MTL cholesterolis, tiesioginis (mg/100 ml)	336 (114)	190 (104)	-40	< 0,001	210 (132)	-38	< 0,001
Bendras cholesterolis (BC) (mg/100 ml)	430 (135)	258 (118)	-36	< 0,001	281 (149)	-35	< 0,001
Apolipoproteinas B (apo B) (mg/100 ml)	259 (80)	148 (74)	-39	< 0,001	151 (89)	-43	< 0,001
Trigliceridai (TG) (mg/100 ml) ^a	92	57	-45	0,009	59	-42	0,012
Ne didelio tankio lipoproteinų cholesterolis (ne DTL cholesterolis) (mg/100 ml)	386 (132)	217 (113)	-40	< 0,001	239 (146)	-39	< 0,001
Labai mažo tankio lipoproteinų cholesterolis (LMTL cholesterolis) (mg/100 ml)	21 (10)	13 (9)	-29	0,012	16 (15)	-31	0,013
Lipoproteinai (a) (Lp(a)) (nmol/l) ^a	66	61	-13	0,094	72	-4	< 0,842
Didelio tankio lipoproteinų cholesterolis (DTL cholesterolis) (mg/100 ml)	44 (11)	41 (13)	-7	0,072	43 (12)	-4,6	0,246

^a Prie trigliceridų ir lipoproteinų (a) p-reikšmės nurodytas vidurkis pagrįstas vidutiniu procentiniu pokyčiu.

^b Vidutinio procentinio pokyčio p reikšmė pagrįsta poriniu t kriterijumi.

Iš 26-ą, ir 78-ą savaitę nustatytas reikšmingas MTL cholesterolio, BC, apo B, TG, ne DTL cholesterolio ir LMTL cholesterolio kiekio sumažėjimas, o DTL cholesterolio kiekis 26-ą savaitę pradėjo krypti žemyn, tačiau 78-ą savaitę sugrįžo į pradinį tašką.

Lojuxta poveikis sergamumui širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis ir mirtingumui dėl šių ligų nenustatytas.

Pradedant gydymą 93 % pacientų vartojo statinų grupės vaistinių preparatą, 76 % – ezetimibą, 10 % – niaciną, 3 % – tulžies rūgščių sekvestrantą ir 62 % pacientų buvo taikoma aferezė. Iki 78-os savaitės penkiolikai iš 23 (65 %) pacientų jiems taikyto gydymo lipidų kiekį mažinančiomis priemonėmis intensyvumas buvo sumažintas (įskaitant numatyto ir nenumatyto gydymo intensyvumo sumažinimo ar jo pertraukimo atvejus). 26-ą savaitę 3 iš 13 pacientų, kuriems buvo taikoma aferezė, toks gydymo būdas buvo nutrauktas, o dar trims pacientams šios procedūros dažnis buvo sumažintas, sėkmingai išlaikant nedidelį MTL cholesterolio kiekį iki 78-os savaitės. Kokia klinikinė gydymo pagrindinėmis lipidų kiekį mažinančiomis priemonėmis, įskaitant aferezę, intensyvumo sumažinimo nauda, ne visiškai aišku.

Iš 23 pacientų, kurie tyrime dalyvavo ne mažiau kaip 78 savaites, 19 (83 %) MTL cholesterolio kiekis sumažėjo ≥ 25 %; 8 (35 %) iš jų kraujyje tuo metu buvo < 100 mg/100 ml MTL cholesterolio, vieno paciento – < 70 mg/100 ml.

Atliekant šį tyrimą, 10 pacientų AST ir (arba) ALT aktyvumas padidėjo iki > 3 x VNR (žr. 7 lentelę).

7 lentelė. Didžiausi kepenų funkcijos rodikliai po pirmos dozės (pagrindinis veiksmingumo tyrimas UP1002/AEGR-733-005)

Parametras/nukrypimas nuo normos	N (%)
ALT	
Pacientai, kurių vertinimai buvo atlikti, skaičius	29
Nuo > 3 iki ≤ 5 x VNR	6 (20,7)
Nuo > 5 iki ≤ 10 x VNR	3 (10,3)
Nuo > 10 iki ≤ 20 x VNR	1 (3,4)
> 20 x VNR	0
AST	
Pacientai, kurių vertinimai buvo atlikti, skaičius	29
Nuo > 3 iki ≤ 5 x VNR	5 (17,2)
Nuo > 5 iki ≤ 10 x VNR	1 (3,4)
Nuo > 10 iki ≤ 20 x VNR	0
> 20 x VNR	0

ALT ir (arba) AST aktyvumas, jam padidėjus iki > 5 x VNR, buvo kontroliuojamas sumažinant lomitapido dozę arba laikinai nutraukiant gydymą šiuo vaistiniu preparatu, ir visi pacientai galėjo toliau vartoti tiriamąjį vaistinį preparatą. Kliniškai reikšmingo bendro bilirubino kiekio ar šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimo atvejų nenustatyta. Klinikinio tyrimo metu visiems pacientams, kuriems buvo galima atlikti tokį tyrimą, buvo atliekami riebalų kiekio kepenyse matavimai, t. y. spektrografinis tyrimas magnetiniu rezonansu (8 lentelė). Pacientų, kurių kepenys buvo pakartotinai ištirtos nutraukus gydymą lomitapidu, duomenys rodo, kad riebalų kaupimasis kepenyse yra grįžtamas procesas, bet, ar histologinės pasekmės išlieka, nežinoma.

8 lentelė. Didžiausi riebalų procentinės dalies kepenyse pokyčiai, pagal pokyčių kategoriją (pagrindinis veiksmingumo tyrimas UP1002/AEGR-733-005)

Didžiausias absoliutus riebalų procentinės dalies kepenyse padidėjimas	Veiksmingumo etapas 0-26-a savaitės N (%)	Saugumo etapas 26-78-a savaitės N (%)	Visas tyrimas 0-78-a savaitės N (%)
Pacientų, kurių gydymo rezultatus buvo galima įvertinti, skaičius	22	22	23
≤ 5 %	9 (41)	6 (27)	5 (22)
Nuo > 5 % iki ≤ 10 %	6 (27)	8 (36)	8 (35)
Nuo > 10 % iki ≤ 15 %	4 (18)	3 (14)	4 (17)
Nuo > 15 % iki ≤ 20 %	1 (5)	4 (18)	3 (13)
Nuo > 20 % iki ≤ 25 %	1 (5)	0	1 (4)
> 25 %	1 (5)	1 (5)	2 (9)

Vaikų populiacija

Atliekant bendros grupės atvirą klinikinį tyrimą (APH-19) vertintas lomitapido veiksmingumas ir ilgalaikio vartojimo saugumas 5-17 metų HSH sergantiems pacientams vaikams, kuriems taikoma stabili lipidų kiekio mažinimo (LKM) terapija (įskaitant mažo tankio lipoproteinų (MTL) aferezę, jei taikoma), kartu su dieta, kurioje yra mažai riebalų. Klinikinį tyrimą sudarė 6 savaičių įžanginio gydymo laikotarpis, po kurio vyko 24 savaičių veiksmingumo vertinimo fazė ir 80 savaičių saugumo vertinimo fazė.

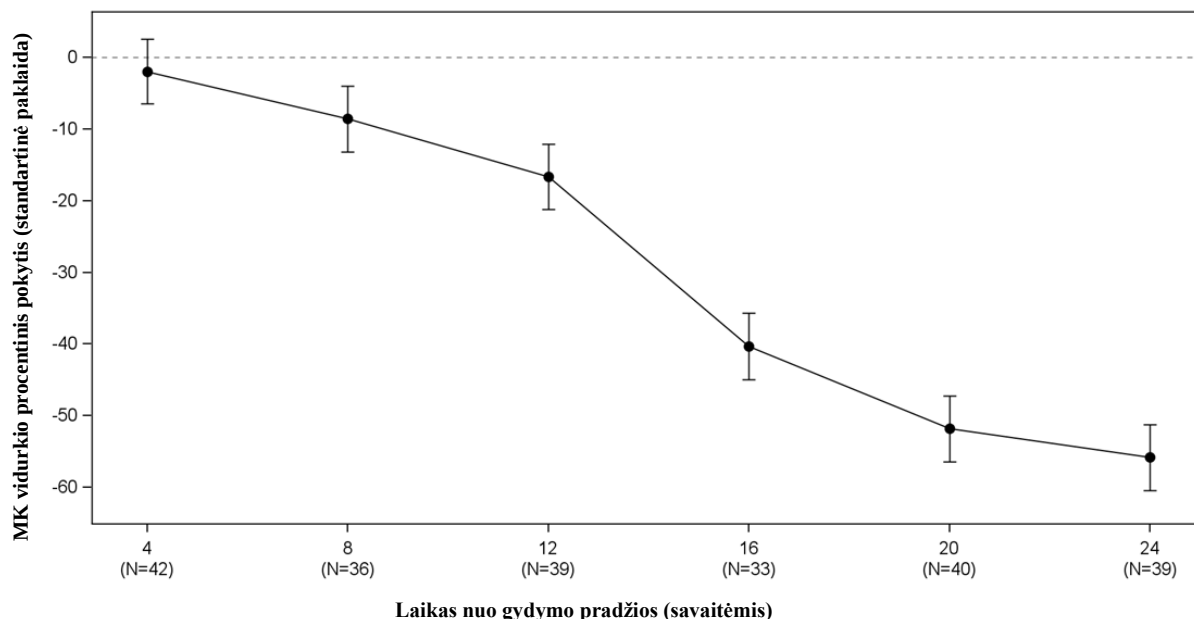
Lomitapido dozė buvo didinama nuo pagal amžių parinktos pradinės dozės iki didžiausios toleruojamos dozės, tinkamos vaiko amžiaus grupei ir atsižvelgiant į veiksmingumą bei saugumą (žr. 1 lentelę; pastaba: 16-17 metų pacientams leista dozę didinti iki didžiausios toleruojamos 60 mg dozės). Po 24-osios savaitės pacientai perėjo į 80 savaičių saugumo vertinimo fazę ir toliau vartojo lomitapidą, siekiant nustatyti ilgalaikio gydymo poveikį. Saugumo vertinimo fazės metu tyrėjo nuožiūra pacientams leista keisti jiems taikomą pagrindinę LKM terapiją ir (arba) didinti lomitapido dozę (tik išskirtiniais atvejais).

Keturiasdešimt šeši (46) pacientai buvo įtraukti, o 43 iš jų baigė įžanginio gydymo laikotarpį, 41 baigė veiksmingumo vertinimo fazę, o 39 baigė saugumo vertinimo fazę. Visa analizės imtis (VAI) apėmė visus dalyvius, kurie suvartojo bent vieną lomitapido dozę ir kuriems atliktas gydymo pradžios bei bent vienas vėlesnis MTL cholesterolio tyrimas (N = 43); į ją įėjo 19 berniukų (44 %) ir 24 mergaičių (56 %), kurių amžiaus vidurkis – 10,7 metų (intervalas: 5-17 metų), duomenys. Vidutinė per visą tyrimo laikotarpį vartota lomitapido dozė buvo 17,0 mg 5-10 metų pacientams ir 27,9 mg 11-17 metų pacientams. Veiksmingumo vertinimo fazės laikotarpiu 95 % 5-10 metų pacientų pasiekė didžiausią toleruojamą 20 mg dozę, 76 % 11-15 metų pacientų pasiekė didžiausią toleruojamą 40 mg dozę, o 50 % 16-17 metų pacientų pasiekė didžiausią toleruojamą 60 mg dozę, tačiau ją greitai po paskyrimo reikėjo titruoti iki mažesnės dozės. Šešioms (30 %) 5-10 metų tiriamiesiems jų vartota didžiausia paros dozė padidinta iki 30 mg saugumo vertinimo fazės laikotarpiu (nuo 36-osios savaitės).

Vidutinis procentinis MTL cholesterolio pokytis nuo gydymo pradžios iki 24-osios savaitės (pirminė vertinamoji baigtis) buvo -53,9 % (p < 0,0001) (žr. 2 paveikslėlį).

2 paveikslėlis. Mažiausiųjų kvadratų vidurkio procentiniai MTL cholesterolio kiekio pokyčiai nuo gydymo pradžios iki 24-os savaitės vaikų tyrimo APH-19 metu (pirminė vertinamoji baigtis) (N = 43)

Parametras: MTL cholesterolis (mg/100 ml)



Pogrūpio analizė atlikta su 5-10 metų (N = 20) ir 11-17 metų (N = 23) pacientų duomenimis. Vidutinis MTL cholesterolio kiekio sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki 24-osios savaitės abiejose amžiaus grupėse buvo panašus: atitinkamai 57 % ir 52 %.

Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis buvo procentinis lipidų parametrų (ne DTL cholesterolio, bendro cholesterolio, LMTL cholesterolio, apo B ir trigliceridų) pokytis nuo gydymo pradžios iki 24-osios savaitės. 24-ąją savaitę nustatyto statistiškai reikšmingo ($p < 0,0001$) kiekvieno vertinto lipidų parametro sumažėjimo maždaug 50 % nuo gydymo pradžios santrauka pateikiama 9 lentelėje.

9 lentelė. Absoliučios reikšmės ir procentiniai lipidų ir lipoproteinų kiekio pokyčiai nuo gydymo pradžios iki 24-os savaitės (vaikų tyrimas APH-19)

Parametras (vienetai)	Gydymo pradžia	24-a savaitė (LOCF) (N = 43)		
	Vidurkis (SN)	Vidurkis (SN)	Procentinis pokytis	p reikšmė
MTL cholesterolis, tiesioginis (mg/100 ml)	436 (189)	175 (90)	-54	< 0,0001
Bendras cholesterolis (BC) (mg/100 ml)	486 (188)	217 (94)	-50	< 0,0001
Apolipoproteinas B (apo B) (mg/100 ml)	317 (133)	131 (63)	-53	< 0,0001
Trigliceridai (TG) (mg/100 ml)	92 (39)	42 (23)	-49	< 0,0001
Ne didelio tankio lipoproteinų cholesterolis (ne DTL cholesterolis) (mg/100 ml)	454 (192)	183 (92)	-54	< 0,0001
Labai mažo tankio lipoproteinų cholesterolis (LMTL cholesterolis) (mg/100 ml)	18 (8)	8 (5)	-50	< 0,0001

24-ąją savaitę 35,9 % tiriamųjų pasiekė tikslinį < 135 mg/100 ml MTL cholesterolio kiekį.

Gydymo pradžioje visiems pacientams taikyta bent viena LKM terapija (91 % pacientų vartojo statiną, 74 % – ezetimibą, 9 % – evolokumabą ir 44 % taikyta aferezė). Saugumo vertinimo fazės metu buvo

leista keisti pagrindinę LKM terapiją. Reikšmingo lipidų kiekį mažinančių vaistinių preparatų pokyčio nebuvo, tačiau MTL cholesterolio aferezės taikymas sumažintas 41,2 % pacientų, o 11,8 % pacientų, kuriems 24-ąją savaitę taikyta aferezė, 104-ąją savaitę toks gydymo būdas buvo nutrauktas.

Atliekant tyrimą su vaikais, 6 pacientams AST ir (arba) ALT aktyvumas padidėjo iki $> 3x$ VNR (žr. 10 lentelę).

10 lentelė. Didžiausi kepenų funkcijos rodikliai po pirmos dozės (vaikų tyrimas APH-19)

Parametras / nukrypimas nuo normos	N (%)
ALT	
Pacientų, kurių vertinimai buvo atlikti, skaičius	43
Nuo > 3 iki $\leq 5x$ VNR	3 (7,0)
Nuo > 5 iki $\leq 10x$ VNR	2 (4,7)
Nuo > 10 iki $\leq 20x$ VNR	0
$> 20x$ VNR	0
AST	
Pacientų, kurių vertinimai buvo atlikti, skaičius	43
Nuo > 3 iki $\leq 5x$ VNR	3 (7,0)
Nuo > 5 iki $\leq 10x$ VNR	0
Nuo > 10 iki $\leq 20x$ VNR	0
$> 20x$ VNR	0

ALT ir (arba) AST aktyvumas, jam padidėjus iki $> 3x$ VNR, buvo kontroliuojamas sumažinant lomitapido dozę arba laikinai nutraukiant gydymą šiuo vaistiniu preparatu, ir visi pacientai galėjo toliau vartoti tiriamąjį vaistinį preparatą. Kliniškai reikšmingo bendro bilirubino kiekio ar šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimo atvejų nenustatyta. Klinikinio tyrimo metu visiems pacientams, kuriems buvo galima atlikti tokį tyrimą, buvo atliekami riebalų kiekio kepenyse matavimai BMR vaizdavimo / MRV arba ultragarsinio skenavimo būdu (11 lentelė). Pacientų, kurių kepenys buvo pakartotinai ištirtos nutraukus gydymą lomitapidu, duomenys rodo, kad riebalų kaupimasis kepenyse yra grįžtamas procesas.

11 lentelė. Lipidų kaupimasis kepenyse su laiku (vaikų tyrimas APH-19)

Vizitas	Rezultatas	BMR vaizdavimas / MRV		Ultragarso skenavimas	
		5-10 metų	11-17 metų	5-10 metų	11-17 metų
Gydymo pradžia	Iš viso	2 (100,0)	17 (100,0)	17 (100,0)	2 (100,0)
	≤ 10 % riebalų kepenyse	2 (100,0)	16 (94,1)	17 (100,0)	2 (100,0)
	nuo > 10 % iki ≤ 20 % riebalų kepenyse	0	1 (5,9)	0	0
	> 20 % riebalų kepenyse	0	0	0	0
Veiksmingumo vertinimo fazė, 24-a savaitė	Iš viso	4 (100,0)	19 (100,0)	15 (100,0)	2 (100,0)
	≤ 10 % riebalų kepenyse	1 (25,0)	12 (63,2)	15 (100,0)	2 (100,0)
	nuo > 10 % iki ≤ 20 % riebalų kepenyse	1 (25,0)	2 (10,5)	0	0
	> 20 % riebalų kepenyse	0	1 (5,3)	0	0
	Rezultato nėra ^a	2 (50,0)	4 (21,1)	0	0
Saugumo vertinimo fazė, 56-a savaitė	Iš viso	3 (100,0)	18 (100,0)	16 (100,0)	2 (100,0)
	≤ 10 % riebalų kepenyse	0	9 (50,0)	15 (93,8)	2 (100,0)
	nuo > 10 % iki ≤ 20 % riebalų kepenyse	1 (33,3)	4 (22,2)	1 (6,3)	0
	> 20 % riebalų kepenyse	0	0	0	0
	Rezultato nėra ^a	2 (66,7)	5 (27,8)	0	0
Tyrimo pabaiga, 104-a savaitė	Iš viso	4 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)	1 (100,0)
	≤ 10 % riebalų kepenyse	3 (75,0)	11 (73,3)	15 (100,0)	0
	nuo > 10 % iki ≤ 20 % riebalų kepenyse	1 (25,0)	4 (26,7)	0	1 (100,0)
	> 20 % riebalų kepenyse	0	0	0	0

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma.

Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Absolūtus išgerto lomitapido biologinis prieinamumas per burną yra 7 %. Veikliosios medžiagos absorbcijos neriboja prasiskverbimas per žarnyno barjerą, bet didžiausią įtaką jai daro ekstensyvus skaldymas pirmojo prasiskverbimo per kepenis metu. Didžiausia lomitapido koncentracija kraujyje susidarė praėjus 4–8 valandoms po išgėrimo. Per burną vartojant pavienes terapines lomitapido dozes, šios medžiagos farmakokinetika maždaug proporcinga dozei. Didesnės nei 60 mg dozės rodo polinkį netiesiškumui, todėl jų vartoti nerekomenduojama.

Vartojant kartotines lomitapido dozes, C_{max} ir AUC padidėjimas buvo maždaug proporcingas lomitapido dozei. C_{max} ir AUC padidėjo suvalgius ir riebų (atitinkamai 77 ir 58 %), ir neriebų (atitinkamai 70 ir 28 %) patiekalą. Vartojant vieną didesnę kaip 25 mg lomitapido dozę per parą iki 4 savaičių, šio vaistinio preparato kumuliacija kraujyje atitiko išgėrus vieną vaistinio preparato

dozę numatytą jo kumuliacijos rodiklį. Lomitapido AUC tarp pavienių pacientų skyrėsi maždaug 50 %.

Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai lomitapido kumuliacijos rodiklis vartojant 25 mg dozę buvo 2,7, o 50 mg – 3,9.

Pasiskirstymas

Nepaisant stipraus (> 99,8 %) šio vaistinio preparato jungimosi su kraujo plazmos baltymais, į veną suleisto lomitapido pasiskirstymo tūris buvo didelis (vidurkis – 1 200 litrų). Atliekant tyrimus su gyvūnais, didelė lomitapido koncentracija (200 kartų didesnė) susidarė kepenyse.

Biotransformacija

Lomitapidas ekstensyviai metabolizuojamas, daugiausia – izofermento CYP3A4. Citochromo P izofermentai 2E1, 1A2, 2B6, 2C8 ir 2C19 lomitapido metabolizmo procese dalyvauja šiek tiek mažiau, o 2D6 ir 2C9 jame visiškai nedalyvauja.

Eliminacija

Sveikiems tiriamiesiems išgėrus radioaktyviu izotopu pažymėto geriamojo tirpalo, 93 % išgertos dozės išsiskyrė su šlapimu ir išmatomis. Maždaug 33 % radioaktyviųjų medžiagų išsiskyrė su šlapimu metabolitų forma. Likusi dalis išsiskyrė su išmatomis, daugiausia oksiduotų metabolitų forma. Lomitapido pusinės eliminacijos laikas buvo maždaug 29 valandos.

Ypatingos populiacijos

Pagrindinio klinikinio suaugusiųjų tyrimo duomenys buvo analizuojami, atsižvelgiant į galimų lydinčiųjų kintamųjų poveikį lomitapido ekspozicijai. Iš įvertintų parametrų (rasės, KMI, lyties, svorio, amžiaus), tik KMI buvo galima priskirti prie galimų lydinčiųjų kintamųjų.

Amžius ir lytis

Nustatyta, kad nei amžius (18–64 metai), nei lytis neturi kliniškai svarbios įtakos lomitapido farmakokinetikai (FK). Lomitapido tyrimų su 65 metų ir vyresniais pacientais neatlikta.

Siekiant apibūdinti FK suaugusiems pacientams ir vaikams, taikytas populiacijos FK metodas, skirtas pradinei dozei parinkti, dozei didinti ir didžiausiai rekomenduojamai dozei įvairių amžiaus grupių pacientams vaikams nustatyti. Taikant šį modelį patvirtinta, kad poveikį FK turi kūno masė.

Rasė

Europidų ar lotynų rasės pacientams koreguoti dozės nereikia. Informacijos, pagal kurią būtų galima nustatyti, ar būtina koreguoti Lojuxta dozę kitų rasių pacientams, nepakanka. Bet kadangi šio vaistinio preparato dozė yra didinama atsižvelgiant į jo saugumą ir toleravimą kiekvieno paciento atveju, koreguoti jo dozavimo režimą atsižvelgiant į paciento rasę nerekomenduojama.

Inkstų nepakankamumas

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, populiacijoje lomitapidas ištirtas tik suaugusiems pacientams, kuriems yra galutinės stadijos inkstų liga (GSIL). Atlikus farmakokinetikos tyrimą GSIL sergantiems pacientams, kuriems taikoma hemodializė, nustatyta, kad vidutinė lomitapido koncentracija jų kraujo plazmoje buvo 36 % didesnė, nei atitinkamų sveikų kontrolinių tiriamųjų. Lomitapido galutinis pusinės eliminacijos laikas nebuvo paveiktas.

Kepenų nepakankamumas

Siekiant įvertinti 60 mg lomitapido dozės farmakokinetiką, šį vaistinį preparatą vartojant sveikiems savanoriams, kurių kepenų funkcija nesutrikusi, ir palyginti su jo farmakokinetinėmis savybėmis gydant pacientus, kuriems yra lengvas (A klasė pagal *Child-Pugh* skalę) ir vidutinio sunkumo (B klasė pagal *Child-Pugh* skalę) kepenų funkcijos sutrikimas, buvo atliktas vienos dozės atviras tyrimas.

Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, lomitapido AUC ir $C_{\max}$ buvo atitinkamai 164 ir 361 % didesni, nei sveikų savanorių. Pacientų, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, lomitapido AUC ir $C_{\max}$ buvo atitinkamai 47 ir 4 % didesni, nei sveikų savanorių. Lomitapido tyrimų pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (10-15 pagal *Child-Pugh* skalę) neatlikta.

Vaikų populiacija

Lomitapido tyrimų su jaunesniais nei 5 metų vaikais neatlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Svarbiausias su vaistiniu preparatu susijęs faktas, kuris nustatytas atliekant toksikologinius kartotinės geriamosios dozės tyrimus su graužikais ir šunimis, buvo su cholesterolio ir (arba) trigliceridų kiekio kraujo serume sumažėjimu siejamas lipidų kaupimasis plonojoje žarnoje ir (arba) kepenyse. Tokius pokyčius lemia lomitapido veikimo mechanizmas. Kiti su kepenimis susiję pokyčiai, kurie nustatyti atliekant toksikologinius kartotinės dozės tyrimus su žiurkėmis ir šunimis, tai – padidėjęs aminotransferazių aktyvumas kraujo serume, poūmis uždegimas (tik žiurkėms) ir pavienių ląstelių nekrozė. Atlikus vienų metų trukmės kartotinės dozės tyrimus su šunimis, mikroskopinių kepenų pokyčių nenustatyta, nors kalių kraujyje AST aktyvumas buvo šiek tiek padidėjęs.

Atliekant tyrimus su graužikais, nustatyta plaučių histiocitozės atvejų. Tiriant šunis, nustatyta raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimo, taip pat poikilocitozės ir (arba) anizocitozės atvejų. Atlikus 6 mėnesių trukmės tyrimą, nustatyta, kad esant lomitapido ekspozicijai (AUC), kuri 205 kartus viršija šios veikliosios medžiagos ekspoziciją žmogaus organizme vartojant 60 mg dozę, pasireiškia toksinis poveikis šunų sėklidėms. Atlikus metų trukmės tyrimą su šunimis, nustatyta, kad esant lomitapido ekspozicijai, kuri 64 kartus viršija šios veikliosios medžiagos ekspoziciją žmogaus organizme vartojant 60 mg dozę, nepageidaujamas poveikis sėklidėms nepasireiškia.

Atliktas 90 parų trukmės kartotinių *per os* skiriamų dozių toksikologinis tyrimas su žiurkių jaunikliais. Radiniai iš esmės sutapo su nustatytais suaugusių žiurkių tyrimais. Stebėta uždelsta lytinė branda ir sumažėjusi suėmimo jėga. Visgi šio radinio reikšmė žmonėms neaiški, nes žiurkių lipidų profilis (normalus) skiriasi nuo pacientų (sergančių HSH) (žr. 4.8 skyrių).

Atliekant su maistu suvartojamo lomitapido kancerogeniškumo tyrimą su pelėmis, iki 104 savaičių joms buvo skiriama po 0,3–45 mg lomitapido/kg per parą. Patinams sušeriant 1,5 mg/kg ir didesnes lomitapido paros dozes (pagal AUC lomitapido ekspozicijai 2 ir daugiau kartų viršijant jo ekspoziciją žmogaus organizme vartojant 60 mg dozę), o patelėms – 7,5 mg/kg ir didesnes jo paros dozes (pagal AUC lomitapido ekspozicijai 9 ir daugiau kartų viršijant jo ekspoziciją žmogaus organizme vartojant 60 mg dozę), nustatytas statistiškai reikšmingas kepenų adenomos ir karcinomos atvejų padažnėjimas. Patinams sušeriant 15 mg/kg ir didesnes lomitapido paros dozes (pagal AUC lomitapido ekspozicijai 26 ir daugiau kartų viršijant jo ekspoziciją žmogaus organizme vartojant 60 mg dozę), o patelėms – 15 mg/kg paros dozes (pagal AUC lomitapido ekspozicijai 22 kartus viršijant jo ekspoziciją žmogaus organizme vartojant 60 mg dozę), nustatyta reikšmingai daugiau plonosios žarnos karcinomos ir (arba) mišrios adenomos ir karcinomos (pelių populiacijoje retų navikų) atvejų.

Atliekant geriamojo lomitapido kancerogeniškumo tyrimus su žiurkėmis, iki 99 savaičių patinams buvo sugirdoma iki 7,5 mg lomitapido/kg kūno svorio, o patelėms – 2,0 mg/kg per parą. Ir tarp patinų, ir tarp patelių nustatyta fokalinės kepenų fibrozės atvejų, o kepenų cistinė degeneracija nustatyta tik patinams. Tarp patinų, kuriems buvo skiriamos didelės lomitapido dozės – pagal AUC šio vaistinio preparato ekspozicijai 6 kartus viršijant jo ekspoziciją žmogaus organizme vartojant 60 mg dozę – padaugėjo kasos acininių ląstelių adenomos atvejų.

In vitro ir *in vivo* testų rinkinio duomenimis, lomitapidas mutageninio ir genotoksinio poveikio nesukelia.

Naudojant ne didesnes kaip atitinkamai 1 mg/kg ir 5 mg/kg dozes, lomitapidas neturėjo įtakos nei žiurkių patelių, nei žiurkių patinų reprodukcinei funkcijai. Pagal AUC tokiomis dozėmis vartojamo

lomitapido sisteminė ekspozicija buvo maždaug 4 (patelių organizme) ir 5 (patinų organizme) kartus didesnė už jo ekspoziciją žmogaus organizme vartojant 60 mg dozę.

Esant ekspozicijai (AUC), kuri maždaug du kartus viršija jo ekspoziciją žmogaus organizme vartojant 60 mg dozę, lomitapidas sukėlė teratogeninį poveikį žiurkėms, tačiau toksinis poveikis patelėms nepasireiškė. Toksinio poveikio triušio embrionui ar vaisiui – naudojant tokią lomitapido dozę, kuri pagal kūno paviršiaus plotą 3 kartus viršija žmonėms rekomenduojamą didžiausią 60 mg dozę (ŽRDD), – duomenų nenustatyta. Toksinis poveikis triušio embrionui ir vaisiui, bet ne patelėms pastebėtas, kai lomitapido dozė viršijo ŽRDD 6,5 ir daugiau kartų. Atliekant tyrimus su šeškais, toksinis poveikis patelėms ir teratogeninis poveikis pasireiškė, kai lomitapido dozė viršijo ŽRDD mažiau nei 1 kartą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Pregelifikuotas kukurūzų krakmolos
Karboksimetilkrakmolo A natrio druska
Mikrokristalinė celiuliozė
Laktozė monohidratas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas

Lojuxta 2 mg kietosios kapsulės

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Juodasis geležies oksidas (E172)

Lojuxta 5 mg, 10 mg kietosios kapsulės

Želatina

Titano dioksidas (E 171)

Raudonasis geležies oksidas (E 172)

Lojuxta 20 mg kietosios kapsulės

Želatina

Titano dioksidas (E 171)

Spausdinimo rašalas

Šelakas

Juodasis geležies oksidas (E 172)

Propilenglikolis

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su indukcijos būdu užklijuojamu sandarinamuoju poliesterio, aliuminio folijos ir kartono dangteliu bei užsukamuoju polipropileno dangteliu.

Pakuotės dydis: 28 kapsulės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/851/001 – Lojuxta 5 mg kietosios kapsulės

EU/1/13/851/002 – Lojuxta 10 mg kietosios kapsulės

EU/1/13/851/003 – Lojuxta 20 mg kietosios kapsulės

EU/1/13/851/007 – Lojuxta 2 mg kietosios kapsulės

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. liepos 31 d.

Paskutinio perregistravimo data 2023 m. gegužės 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Airija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose. Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Prieš pateikdamas Lojuxta rinkai, registruotojas privalo parengti mokamosios medžiagos paketą, skirtą visiems gydytojams, kurie, manoma, gali išrašyti lomitapidą savo pacientams ir (arba) gydyti juos šiuo vaistiniu preparatu.

Gydytojams skirtame mokamosios medžiagos pakete turi būti:

- preparato charakteristikų santrauka;
- vaistinio preparato išrašymo vadovas;
- pacientui skirti lankstinukai;
- įspėjamosios paciento kortelės.

Registruotojas privalo suderinti mokamosios medžiagos turinį ir formą bei komunikacijos planą su kiekvienos valstybės narės nacionaline kompetentinga institucija, prieš platindamas ją tos šalies teritorijoje.

Vaistinio preparato išrašymo vadove turi būti pateikta tokia pagrindinė informacija:

Tinkama pacientų atranka

- gydymą Lojuxta turi pradėti ir stebėti lipidų sutrikimų gydymo patirties turintis gydytojas;
- informacija, kad atliekant ikiklinikinius tyrimus, buvo nustatyta, jog Lojuxta sukelia teratogeninį poveikį ir kad prieš pradedant gydymą, reikia įsitikinti, kad vaisinga moteris arba paauglė ne nėščia ir naudoja veiksmingas kontracepcijos priemones.

Poveikis virškinimo traktui

- informacija apie nepageidaujamą poveikį, įskaitant viduriavimą, pykinimą, pilvo pūtimą, pilvo skausmą arba nemalonius pojūčius pilve, pilvo išpūtimą, vėmimą, dispepsiją, raugėjimą ir sumažėjusį apetitą;
- informacija, kad šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatyta reikšminga arba lėtinė žarnyno liga, kaip antai uždegiminė žarnyno liga arba malabsorbcija;
- rekomendacija, kad Lojuxta dozę reikia didinti laipsniškai, siekiant užtikrinti kuo geresnį vaistinio preparato toleravimą;
- rekomendacijos pacientams dėl:
 - būtinybės laikytis dietos, kurioje yra maža riebalų (t. y. informacija, kad pacientai turi laikytis tokios dietos, kad iš riebalų gaunama energija sudarytų mažiau nei 20 % visos su maistu gaunamos energijos);
 - vaistinio preparato vartojimo laiko (Lojuxta reikia vartoti, kai skrandis tuščias, praėjus ne mažiau kaip 2 valandoms po vakarienės);
 - būtinybės kasdien vartoti maisto papildus (t. y. 400 TV vitamino E suaugusiems ir 9 metų bei vyresniems vaikams arba 200 TV vitamino E 5-8 metų vaikams, maždaug 200 mg linolo rūgšties, 110 mg eikozapentaeno rūgšties, 210 mg alfa linoleno rūgšties ir 80 mg dokozaheksaeno rūgšties per parą).

Kepenų reiškiniai, susiję su padidėjusiu aminotransferazių aktyvumu ir progresuojančia kepenų liga

- informacija, kad Lojuxta negalima vartoti pacientams, kuriems yra anksčiau diagnozuotų vidutinio sunkumo ar sunkių kepenų funkcijos sutrikimų (ligų), įskaitant pacientus, kuriems nustatyti nuolatiniai neaiškių priežasčių sukelti kepenų funkcijos tyrimų rezultatų nukrypimai nuo normos;
- informacija apie klinikinių tyrimų rezultatus (t. y. kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą ir steatozę), susijusius su pacientais, kurie buvo gydomi Lojuxta jo kūrimo etape;
- rekomendacija imtis atsargumo priemonių, jeigu Lojuxta vartojama kartu su kitais hepatotoksinais vaistiniais preparatais, bei apsvarstyti galimybę dažniau atlikti su kepenų funkcija susijusius tyrimus;
- informacija pacientams apie alkoholio vartojimo kartu su Lojuxta keliamą riziką;
- rekomendacija dėl kepenų funkcijos stebėjimo (kepenų fermentų aktyvumo ir bendro bilirubino tyrimų) prieš pradedant gydymą Lojuxta ir vartojant šį vaistinį preparatą bei įprastinio kepenų funkcijos patikrinimo siekiant nustatyti galimus steatohepatito ir kepenų fibrozės požymius, įskaitant konkrečius patikrinimo tyrimų duomenis, prieš pradedant gydymą ir kasmet, atliekant:

O Pacientams vaikams

- riebalų kiekio kepenyse vaizdavimo tyrimą ultragarsu arba branduolių magnetinio rezonanso (BMR) vaizdavimo būdu;
- gama gliutamilttransferazės aktyvumo ir albumino kiekio kraujo serume tyrimus, siekiant nustatyti, ar nepažeistos kepenys.

O Suaugusiems pacientams

- vaizdinį audinių elastingumo tyrimą, pvz., elastografinį tyrimą aparatu „Fibroscan“, akustinės spinduliuotės impulsų (angl. *acoustic radiation force impulse*, ARFI) arba magnetinio rezonanso aparatu;
- biologinių žymenų tyrimą ir (arba) vertinimą pagal tam tikras kepenų veiklos vertinimo skales. Reikia įvertinti bent po vieną žymenį iš kiekvienos iš toliau nurodytų kategorijų:
 - gama gliutamilttransferazės aktyvumą, albumino kiekį kraujo serume (dėl kepenų pažeidimo);

- didelio jautrumo C reaktyvų baltymą, eritrocitų nusėdimo greitį, citokeratino 18 fragmentą (CK-18), *NashTest* tyrimo rodiklius (dėl kepenų uždegimo);
- ELF (angl. *Enhanced Liver Fibrosis*) tyrimo duomenis, *Fibrometer* tyrimo rodiklius, AST ir ALT santykį, fibrozės 4 (*Fib-4*) indeksą, *Fibrotest* tyrimo rodiklius (dėl kepenų fibrozės).

Vartojimas vaisingoms moterims ir paauglėms

- informacija, kad atliekant ikiklinikinius tyrimus, buvo nustatyta, jog lomitapidas sukelia teratogeninį poveikį ir kad jo negalima vartoti moterims ir paauglėms, kurioms yra nėščios arba gali pastoti. Jeigu moteris pastoja gydymo Lojuxta laikotarpiu, ją reikia pakonsultuoti ir nukreipti pas teratologijos specialistą;
- prieš pradėdant gydyti vaisingą moterį arba paauglę reikia:
 - įsitikinti, kad moteris ne nėščia;
 - suteikti jai atitinkamos informacijos apie veiksmingus kontracepcijos būdus ir įsitikinti, kad moteris pradėjo naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones;
- įspėjimas dėl galimo geriamųjų kontraceptikų veiksmingumo sumažėjimo viduriavimo ar vėmimo atveju, taip pat įspėjimas dėl būtinybės naudoti papildomas kontracepcijos priemones po simptomų išnykimo dar 7 dienas;
- moteris, įtarusi, jog pastoja, turi nedelsiant informuoti apie tai savo gydytoją.

Vaistinių preparatų sąveika

- informacija apie sąveiką su CYP3A4 inhibitoriais ir induktoriais, kumarino grupės antikoagulantais, statinais, P-gp substratais, geriamaisiais kontraceptikais, tulžies rūgščių sekvestrantais ir greipfrutų sultimis;
- informacija apie riebalų rūgščių ir tirpių vitaminų papildų vartojimo svarbą;
- atvykus įprasto iš anksto numatyto vizito pas gydytoją, reikia patikrinti, ar vartojami paskirti papildai ir pabrėžti jų vartojimo svarbą.

Mokamoji medžiaga pacientams

Informacija, kad vaistinius preparatus išrašantiems gydytojams skirtame informacijos pakete esančią mokamąją medžiagą pacientams galima naudoti pacientams konsultuoti.

Paskyrus gydymą Lojuxta, visi pacientai turi gauti pacientui skirtą lankstinuką ir įspėjamąją paciento kortelę.

Pacientai turi būti informuoti apie būtinybę visada turėti įspėjamąją paciento kortelę su savimi ir parodyti ją visiems juos gydantiems gydytojams.

Pacientui skirtas lankstinukas

Pacientui skirtame lankstinuke turi būti pateikta tokia pagrindinė informacija:

- Lojuxta negalima vartoti, jeigu pacientui yra sutrikusi kepenų funkcija arba jam nustatyti neaiškių priežasčių sukelti kepenų funkcijos tyrimų rezultatų nukrypimai nuo normos;
- informacija, kad lomitapidas gali sukelti kepenų funkcijos sutrikimus;
- informacija apie būtinybę informuoti gydytoją, jeigu pacientui anksčiau yra buvę kepenų funkcijos sutrikimų;
- informacija apie tai, kad gydytoją būtina informuoti apie visus kitus vartojamus vaistus, nes tuo pačiu metu vartojant kitų vaistų, kurie gali sukelti kepenų funkcijos sutrikimų, reikia būti ypač atsargiam;
- kepenų ligos simptomai, dėl kurių pacientas turi pasikonsultuoti su gydytoju;
- paaiškinamoji informacija apie įvairius tyrimus (vaizdinius ir kraujo), kuriuos reikia atlikti siekiant patikrinti kepenų funkciją, ir paaiškinimas, kodėl svarbu juos atlikti reguliariai;
- informacija, kad atliekant ikiklinikinius tyrimus, buvo nustatyta, jog lomitapidas sukelia teratogeninį poveikį ir kad jo negalima vartoti nėštumo laikotarpiu ar planuojant pastoti;
- vaisingos moters ir paauglės turi naudoti atitinkamas apsaugos nuo nėštumo priemones, o įtarus, jog pastoja, nedelsdamos praneštų apie tai savo gydytojui;

- Lojuxta gali sukelti viduriavimą ir vėmimą, ir jeigu taip nutiktų, geriamuosius kontraceptikus vartojančios pacientės turi naudoti papildomas kontracepcijos priemones po simptomų išnykimo dar 7 dienas;
- informacija apie sąveiką su CYP3A4 inhibitoriais ir induktoriais, kumarino grupės antikoaguliantais, statinais, P-gp substratais, geriamaisiais kontraceptikais, tulžies rūgščių sekvestrantais;
- informacija apie tai, kad reikia vengti alkoholio;
- informacija apie tai, kad reikia vengti greipfrutų sulčių;
- informacija apie riebalų rūgščių ir riebaluose tirpus vitamino (vitamino E) papildų vartojimo svarbą;
- informacija apie tai, kaip svarbu laikytis dietos, kurioje yra mažai riebalų (kad iš riebalų gaunama energija sudarytų mažiau nei 20 % visos su maistu gaunamos energijos);
- informacija apie tai, kad Lojuxta vartojamas prieš einant miegoti, užsigeriant vandeniu, praėjus ne mažiau kaip 2 valandoms nuo vakarienės ir kai skrandis yra tuščias.

Įspėjamoji paciento kortelė

Įspėjamosios paciento kortelės paskirtis – informuoti sveikatos priežiūros specialistus apie galimą vaistinių preparatų tarpusavio sąveiką, prieš išrašant papildomus vaistinius preparatus. Pacientams turi būti nurodyta visada turėti šią kortelę su savimi ir rodyti ją visiems juos gydantiems gydytojams.

Šioje kortelėje bus pateikta informacija apie sąveiką su:

- CYP 3A4 inhibitoriais;
- CYP 3A4 induktoriais;
- kumarino grupės antikoaguliantais;
- statinais;
- P-gp substratais;
- geriamaisiais kontraceptikais, kuriuose yra estrogeno.

• Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Neintervencinis poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): siekdamas įvertinti gydymo lomitapidu poveikį pagrindiniams nepageidaujamiems širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniams (angl. <i>Major Adverse Cardiovascular Events, MACE</i>), registruotojas turi atlikti ir pateikti stebimojo, daugiacentrio, ilgalaikio, atviro, retrospektyviojo ir perspektyviojo tyrimo su ES pacientais, sergančiais homozigotine šeimine hipercholesterolemija, rezultatus.	2027 m. birželio 30 d.

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS
REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004
14 straipsnio 8 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant užtikrinti tinkamą Lojuxta saugumo ir veiksmingumo stebėseną gydant pacientus, sergančius homozigotine šeimine hipercholesterolemija (HŠH), registruotojas kasmet pateikia atnaujintą ataskaitą apie visą naują informaciją, susijusią su Lojuxta saugumu ir veiksmingumu.	Metinę ataskaitą reikia pateikti kasmet, vienu metu su periodiškai atnaujinamais saugumo protokolais.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ IR BUTELIUKAS (2 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lojuxta 2 mg kietosios kapsulės
Lojuxta 5 mg kietosios kapsulės
Lojuxta 10 mg kietosios kapsulės
Lojuxta 20 mg kietosios kapsulės
lomitapidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 2 mg lomitapido (lomitapido mesilato pavidalu).
Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 5 mg lomitapido (lomitapido mesilato pavidalu).
Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 10 mg lomitapido (lomitapido mesilato pavidalu).
Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 20 mg lomitapido (lomitapido mesilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Vaisto sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietosios kapsulės
28 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/851/001
EU/1/13/851/002
EU/1/13/851/003
EU/1/13/851/007

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

lojuxta 2 mg
lojuxta 5 mg
lojuxta 10 mg
lojuxta 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Lojuxta 2 mg kietosios kapsulės

Lojuxta 5 mg kietosios kapsulės

Lojuxta 10 mg kietosios kapsulės

Lojuxta 20 mg kietosios kapsulės

lomitapidas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Lojuxta ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Lojuxta
3. Kaip vartoti Lojuxta
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Lojuxta
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Lojuxta ir kam jis vartojamas

Lojuxta sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos lomitapidu. Lomitapidas yra lipidus modifikuojantis vaistas, kuris veikia blokuodamas vadinamojo mikrosomų trigliceridų perdavimo baltymo veikimą. Šio baltymo yra kepenyse ir žarnų sienelėse, kur jis dalyvauja riebalinėms medžiagoms kaupiantis į didesnes daleles, kurios vėliau patenka į kraujotaką. Blokuodamas šį baltymą, šis vaistas sumažina riebalų ir cholesterolio (lipidų) kiekį kraujyje.

Lojuxta gydomi suaugusieji ir 5-17 metų vaikai, kurių kraujyje dėl paveldimos ligos (homozigotinės šeiminės hipercholesterolemijos arba HSH) susidaręs labai didelis cholesterolio kiekis. Paprastai šią ligą galima paveldėti ir iš tėvo, ir iš motinos, kurių padidėjęs cholesterolio kiekis taip pat buvo paveldėtas iš tėvų. „Blogojo“ cholesterolio kiekis paciento kraujyje smarkiai padidėja nuo labai ankstyvo amžiaus. „Blogasis“ cholesterolis gali ankstyvame amžiuje sukelti širdies smūgį, insultą ir kitus reiškinius. Lojuxta skiriamas kartu su dieta, kurioje yra mažai riebalų, ir kitomis lipidų kiekį mažinančiomis gydymo priemonėmis cholesterolio kiekiui sumažinti.

Lojuxta gali sumažinti šių medžiagų kiekį kraujyje:

- mažo tankio lipoproteinų (MTL arba vadinamojo „blogojo“ cholesterolio);
- bendro cholesterolio;
- apolipoproteino B – baltymo, kuris perneša „blogąjį“ cholesterolį kraujyje;
- trigliceridų (kraujyje esančių riebalų).

2. Kas žinotina prieš vartojant Lojuxta

Lojuxta vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija lomitapidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- esant kepenų funkcijos sutrikimui arba neaiškių priežasčių sukeltiems kepenų funkcijos tyrimų rezultatų nukrypimams nuo normos;
- esant žarnyno funkcijos sutrikimui arba sutrikimui, dėl kurio organizmas negali įsisavinti maistinių medžiagų iš žarnyno;
- vartojant didesnes kaip 40 mg simvastatino (kito vaisto cholesterolio kiekiui sumažinti, žr. skyrių „Kiti vaistai ir Lojuxta“) paros dozes;
- vartojant bent vieną iš šių lomitapido skilimą organizme veikiančių vaistų:
 - itrakonazolą, ketokonazolą, flukonazolą, vorikonazolą, posakonazolą (nuo grybelinių infekcijų);
 - telitromiciną, klaritromiciną, eritromiciną (nuo bakterinių infekcijų);
 - indinavirą, nelfinavirą, sakvinavirą, ritonavirą (nuo ŽIV infekcijos);
 - diltiazemą, verapamilį (nuo padidėjusio kraujo spaudimo ar krūtinės anginos) ir dronedaroną (širdies ritmui sureguliuoti);
- nėštumo laikotarpiu, planuojant pastoti arba įtarus nėštumą (žr. 2 skyriuje poskyrį „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Lojuxta, jeigu:

- yra buvę kepenų funkcijos sutrikimų, įskaitant sutrikimus, kurie pasireiškė vartojant kitus vaistus.
Šios kapsulės gali sukelti šalutinius reiškinius, kurie taip pat gali būti kepenų funkcijos sutrikimų simptomai. Šie šalutiniai reiškiniai išvardyti 4 skyriuje; pasireiškus bent vienam iš šių požymių ar simptomų, Jūs privalote **nedelsdami pasakyti apie tai savo gydytojui**, nes tai gali reikšti, jog pažeistos Jūsų kepenys. Prieš pradėdami vartoti šias kapsules, taip pat didinant Jums paskirtą vaisto dozę bei reguliariai gydymo laikotarpiu gydytojas Jums atliks kraujo tyrimą Jūsų kepenų funkcijai patikrinti. Šie kraujo tyrimai padės Jūsų gydytojui pakoreguoti Jums paskirtą vaisto dozę. Jeigu atlikus tyrimus Jums bus nustatyta kepenų funkcijos sutrikimų, Jūsų gydytojas gali nuspręsti sumažinti Jums paskirtą Lojuxta dozę arba nutraukti gydymą šiuo vaistu.

Tam tikrais atvejais galite prarasti skysčių (tai vadinama dehidracija), pvz., jeigu vemiate, Jus pykina arba viduriuojate. Norint išvengti dehidracijos svarbu gerti pakankamai skysčių (žr. 4 skyrių).

Vaikams

Tyrimų su jaunesniais kaip 5 metų vaikais neatlikta. Todėl vartoti šį vaistą jaunesniems kaip 5 metų vaikams nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir Lojuxta

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kiti vaistai gali daryti įtaką Lojuxta veikimo būdai. Nė vieno iš toliau nurodytų vaistų negalima vartoti kartu su Lojuxta:

- kai kurių vaistų nuo bakterinių, grybelinių ir ŽIV infekcijų (žr. 2 skyriuje poskyrį „Lojuxta vartoti draudžiama“);
- kai kurių vaistų nuo padidėjusio kraujo spaudimo, krūtinės anginos ir sutrikusio širdies ritmo (žr. 2 skyriuje poskyrį „Lojuxta vartoti draudžiama“).

Jeigu vartojate bent vieną iš toliau nurodytų vaistų, Jūs taip pat privalote pasakyti savo gydytojui arba vaistininkui, nes jiems gali tekti pakeisti Jums paskirtą Lojuxta dozę:

- vaistų cholesterolio kiekiui sumažinti (pvz., atorvastatino);
- sudėtinių geriamųjų kontraceptikų (pvz., etinilestradiolio, norgestimato);
- gliukokortikoidų (pvz., beklometazono, prednizolono) – steroidinių vaistų, vartojamų nuo uždegimo sergant tokiomis ligomis, kaip sunkios formos astma, artritas;
- vaistų nuo vėžio (pvz. bikalutamido, lapatinibo, metotreksato, nilotinibo, pazopanibo, tamoksifeno) arba pykinimo ir (arba) vėmimo taikant priešvėžinį gydymą (pvz., fosaprepitanto);
- vaistų imuninės sistemos aktyvumui sumažinti (pvz., ciklosporino, takrolimuzo);
- vaistų nuo bakterinių ar grybelinių infekcijų (pvz., nafcilino, azitromicino, roksitromicino, klotrimazolo);
- vaistų nuo kraujo krešulių ir jų susidarymo (pvz., cilostazolo, tikagreloro);
- vaistų nuo krūtinės anginos – širdies sukeliama krūtinės skausmo (pvz., ranolazino);
- vaistų kraujospūdžiui mažinti (pvz., amlodipino, lacidipino);
- vaistų širdies ritmui sureguliuoti (pvz., amjodarono);
- vaistų nuo epilepsijos (pvz., fenobarbitalio, karbamazepino, fenitoino);
- vaistų nuo cukrinio diabeto (pvz., pioglitazono, linagliptino);
- vaistų nuo tuberkuliozės (pvz., izoniazido, rifampicino);
- tetraciklinų grupės antibiotikų nuo infekcijų, pvz., šlapimo takų infekcijų;
- vaistų nuo nerimo sutrikimų ir depresijos (pvz., alprazolamo, fluoksetino, fluvoksamino);
- antacidinių vaistų (pvz., ranitidino, cimetidino);
- aminogliutetimido – vaisto nuo Kušingo sindromo;
- vaistų nuo sunkios formos paprastųjų spuogų (pvz., izotretinoino);
- paracetamolio – vaisto nuo skausmo;
- vaistų nuo cistinės fibrozės (pvz., ivakaftoro);
- vaistų nuo šlapimo nelaikymo (pvz., propiverino);
- vaistų nuo natrio kiekio sumažėjimo kraujyje (pvz., tolvaptano);
- vaistų nuo pernelyg didelio mieguistumo dienos metu (pvz., modafinilio);
- kai kurių vaistažolinių preparatų:
 - jonažolės preparatų (nuo depresijos);
 - ženšenio preparatų (atminčiai gerinti);
 - kanadinės auksašaknės preparatų (nuo uždegimo ir infekcijos).

Lojuxta gali daryti įtaką kitų vaistų veikimo būdai. Jeigu vartojate bent vieną iš toliau nurodytų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui:

- geriamųjų kontraceptikų (žr. 2 skyriuje poskyrį „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“);
- kitų vaistų cholesterolio kiekiui sumažinti, pvz.:
 - statinų, pvz., simvastatino. Lojuxta vartojant kartu su statinų grupės vaistais, kyla didesnė kepenų pažeidimo rizika. Gali pasireikšti raumenų gėla ir skausmas (mialgija) ar silpnumas (miopatija). **Jeigu Jums pasireikštų nepaaiškinama raumenų gėla ir skausmas, jautrumas arba silpnumas, nedelsiant kreipkitės į savo gydytoją.** Vartojant Lojuxta, negalima vartoti didesnės kaip 40 mg simvastatino dozės (žr. 2 skyriuje poskyrį „Lojuxta vartoti draudžiama“);
- kumarino grupės antikoagulantų kraujui suskystinti (pvz., varfarino);
- vaistų nuo vėžio (pvz., everolimuzo, imatinibo, lapatinibo, nilotinibo, topotekano);
- vaistų imuninės sistemos aktyvumui sumažinti (pvz., sirolimuzo);
- vaistų nuo ŽIV (pvz., maraviroko);
- vaistų nuo kraujo krešulių ir jų susidarymo (pvz., dabigatrano eteksilato);
- vaistų nuo krūtinės anginos – širdies sukeliama krūtinės skausmo (pvz., ranolazino);
- vaistų kraujospūdžiui sumažinti (pvz., talinololio, aliskireno, ambrisentano);
- vaistų širdies ritmui sureguliuoti (pvz., digoksino);
- vaistų nuo cukrinio diabeto (pvz., saksagliptino, sitagliptino);
- vaistų nuo podagros (pvz., kolchicino);
- vaistų nuo natrio kiekio sumažėjimo kraujyje (pvz., tolvaptano);
- antihistamininių vaistų nuo šienligės (pvz., feksofenadino).

Lojuxta vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu

- Negerkite bet kokios rūšies greipfrutų sulčių.
- Gydomo Lojuxta laikotarpiu rekomenduojama nevartoti alkoholio.
- Jeigu Jūs vartojate pipirmėčių aliejų ar karčiojo citrinmedžio vaisių, gali tekti pakoreguoti Jums paskirtą Lojuxta dozę.
- Siekiant sumažinti skrandžio funkcijos sutrikimų tikimybę, vartojant šį vaistą, būtina laikytis dietos, kurioje yra mažai riebalų. Norėdami sužinoti, ką galima valgyti vartojant Lojuxta, pasitarkite su mitybos specialistu.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nevartokite Lojuxta, jeigu esate nėščia, planuojate pastoti arba manote, kad galite būti nėščia, kadangi šis vaistas gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Jeigu Jūs pastotumėte vartodama šį vaistą, nedelsdama kreipkitės į savo gydytoją ir nutraukite šių kapsulių vartojimą.

Nėštumas

- Prieš pradėdant gydymą, turėtumėte patvirtinti, kad nesate nėščia ir naudojate veiksmingas kontracepcijos priemones, kaip rekomendavo Jūsų gydytojas. Jeigu Jūs vartojate kontraceptines tabletes ir Jums prasidėtų viduriavimas arba vėmimas, trunkantis daugiau kaip 2 paras, simptomams išnykus dar 7 dienas būtina naudoti papildomą kontracepcijos priemonę (pvz., prezervatyvus, diafragmą).
- Jeigu pradėjusi vartoti Lojuxta nuspręstumėte, kad norite pastoti, informuokite apie tai savo gydytoją, nes reikės pakeisti Jums taikomą gydymą.

Žindymas

- Ar Lojuxta išsiskiria į motinos pieną, nežinoma. Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jūs žindote arba ketinate žindyti kūdikį. Jūsų gydytojas gali patarti Jums nevartoti Lojuxta arba nebežindyti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jums paskirtas gydymas gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus. Jeigu vartodami vaistą, jaučiate galvos svaigimą, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol pasijusite geriau.

Lojuxta sudėtyje yra laktozės ir natrio

Šio vaisto sudėtyje yra laktozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Lojuxta

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Šias kapsules Jums turi paskirti lipidų sutrikimų gydymo patirties turintis gydytojas, kuris taip pat Jus nuolat stebės.

Rekomenduojama pradinė dozė priklauso nuo Jūsų amžiaus:

- Suaugusiems ir 16-17 metų vaikams rekomenduojama pradinė dozė yra viena 5 mg kapsulė per parą.
- 5-15 metų vaikams rekomenduojama pradinė dozė yra viena 2 mg kapsulė per parą.

Ilgainiui Jūsų gydytojas gali iš lėto padidinti Jums paskirtą vaisto dozę.

Didžiausia rekomenduojama paros dozė priklauso nuo Jūsų amžiaus:

- Suaugusiems didžiausia rekomenduojama dozė yra 60 mg per parą.
- 11-17 metų vaikams didžiausia rekomenduojama dozė yra 40 mg per parą.

- 5-10 metų vaikams didžiausia rekomenduojama dozė yra 20 mg per parą, tačiau po 6 mėnesių vartojimo gydytojas ją gali padidinti iki 30 mg per parą.

Jūsų gydytojas pasakys Jums:

- kokią dozę ir kiek ilgai ją vartoti;
- kada padidinti ar sumažinti Jums paskirtą vaisto dozę.

Nekeiskite vaisto dozės savo nuožiūra.

- Vartokite šį vaistą vieną kartą per parą, prieš eidami miegoti, užsigėrdami vandeniu, praėjus ne mažiau kaip 2 valandoms po vakarienės (žr. 2 skyriuje poskyrį „Lojuxta vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu“).
- Nevartokite šio vaisto su maistu, nes vartojamos su maistu šios tabletės gali sukelti skrandžio funkcijos sutrikimą (žr. 2 skyriuje poskyrį „Lojuxta vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu“).
- Jeigu Jūs vartojate kito vaisto, kuris mažina cholesterolio kiekį surišdamas tulžies rūgštis, pvz., kolesevelamo ar kolestirmino, tą vaistą išgerkite **likus** ne mažiau kaip **4 valandoms** iki vartojant Lojuxta arba po jo pavartojimo **praėjus** ne mažiau kaip **4 valandoms**.
- Jeigu negalite nuryti kapsulės, ją galima atidaryti ir turinį užbarstyti ant mažo kiekio (1 arbatinio šaukštelio) obuolių arba bananų tyrės.

Dėl galimos sąveikos su kitais vaistais, gydytojas gali pakeisti laiką, kada turite vartoti vaistus. Taip pat gydytojas gali sumažinti Jūsų vartojamą Lojuxta dozę. Informuokite gydytoją apie visus pasikeitimus, susijusius su Jūsų vartojamais vaistais.

Taip pat vartojant šį vaistą, Jums reikia kasdien vartoti vitamino E ir nepakeičiamųjų riebalų rūgščių (omega-3 ir omega-6) papildų. Įprasta dozė, kurią Jums reikės išgerti, nurodyta toliau. Kur gauti šių papildų, teiraukitės savo gydytojo arba mitybos specialisto. Žr. 2 skyriuje poskyrį „Lojuxta vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu“.

Kiekis per parą	
Vitaminas E	400 TV* (suaugusiesiems ir 9 metų bei vyresniems vaikams) 200 TV* (5-8 metų vaikams)
Omega-3	Maždaug
eikozapentaeno rūgštis	110 mg*
dokozaheksaeno rūgštis	80 mg
alfa linoleno rūgštis	210 mg
Omega-6	
linolo rūgštis	200 mg

* TV – tarptautiniai vienetai, mg – miligramai.

Ką daryti pavartojus per didelę Lojuxta dozę?

Nedelsiant kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Lojuxta

Tiesiog įprastu laiku kitą dieną išgerkite Jums paskirtą įprastą vaisto dozę. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Lojuxta

Nustojus vartoti šį vaistą, cholesterolio kiekis Jūsų kraujyje gali vėl padidėti. Prieš nustojant vartoti šį vaistą, reikia pasitarti su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

- dažni kepenų funkcijos kraujo tyrimų rezultatų nukrypimo nuo normos atvejai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10). Kepenų funkcijos sutrikimų požymiai ir simptomai:
 - pykinimas (šleikštulys);
 - vėmimas;
 - pilvo skausmas;
 - raumenų skausmingumas ir skausmas;
 - karščiavimas;
 - odos arba akių obuolių pageltimas;
 - neįprastas nuovargio jausmas;
 - į gripą panašūs simptomai.

Jei pasireikštų bent vienas iš šių simptomų, **nedelsdami pasakykite apie tai savo gydytojui**, nes jis gali nuspręsti nutraukti gydymą.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- viduriavimas;
- pykinimas (šleikštulys) ir vėmimas;
- pilvo skausmas, nemalonūs pojūčiai pilve arba pilvo išsipūtimas;
- sumažėjęs apetitas;
- skrandžio funkcijos sutrikimas;
- dujų kaupimasis;
- vidurių užkietėjimas;
- svorio sumažėjimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- skrandžio ir žarnyno uždegimas, kuris sukelia viduriavimą ir vėmimą;
- regurgitacija (maisto atpylimas);
- raugėjimas;
- ne visiško išsituštinimo pojūtis, neatidėliotinas poreikis tuštintis;
- kraujavimas iš išangės arba kraujas išmatose;
- galvos svaigimas, galvos skausmas, migrena;
- nuovargis, energijos stoka arba bendras silpnumas;
- padidėjusios, pažeistos arba suriebėjusios kepenys;
- pamėlusi oda, kieti spuogai ant odos, išbėrimas, geltoni spuogai;
- kraujo krešėjimo tyrimų rezultatų pokyčiai;
- kraujo ląstelių skaičiaus pokyčiai;
- sumažėjęs kalio, karotino, vitaminų E ir K kiekis kraujyje;
- raumenų spazmai.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- gripas arba sloga, karščiavimas, sinusų uždegimas, kosulys;
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė);
- dehidratacija, džiūstanti burna;
- padidėjęs apetitas;
- odą deginantis pojūtis arba dilgčiojimas;
- akių užtinimas;
- opa arba skaudulys gerklėje;
- vėmimas krauju;
- sausa oda;
- pūslelės;
- gausus prakaitavimas;
- sąnarių skausmas arba patinimas, skausmingos plaštakos ar pėdos;

- raumenų skausmas;
- kraujas arba baltymai šlapime;
- krūtinės skausmas;
- pakitusi eiseną;
- plaučių funkcijos tyrimo rezultatų nukrypimai nuo normos.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- plaukų slinkimas (alopecija);
- raumenų skausmas (mialgija);
- skysčių praradimas (dehidratacija), galintis sukelti galvos skausmą, burnos džiūvimą, svaigulį, nuovargį arba sąmonės praradimą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Lojuxta

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Lojuxta sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra lomitapidas.
Lojuxta 2 mg: kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 2 mg lomitapido (lomitapido mesilato pavidalu).
Lojuxta 5 mg: kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 5 mg lomitapido (lomitapido mesilato pavidalu).
Lojuxta 10 mg: kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 10 mg lomitapido (lomitapido mesilato pavidalu).
Lojuxta 20 mg: kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 20 mg lomitapido (lomitapido mesilato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra: pregelifikuotas krakmolos, karboksietilkrakmolo A natrio druska, mikrokristalinė celiuliozė, laktozė monohidratas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas ir magnio stearatas (žr. 2 skyriuje poskyrį „Lojuxta sudėtyje yra laktozės ir natrio“).

Kapsulės apvalkalas:

- 2 mg kapsulės apvalkalo sudėtyje yra želatinos, titano dioksido (E171) ir juodojo geležies oksido (E172).
- 5 ir 10 mg kapsulių apvalkalo sudėtyje yra želatinos, titano dioksido (E 171) ir raudonojo geležies oksido (E 172).
- 20 mg kapsulės apvalkalo sudėtyje yra želatinos ir titano dioksido (E 171).
- Ant visų kapsulių valgomu juodu spausdinimo rašalu įspaustas užrašas.

Lojuxta išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Lojuxta 2 mg – tai kietoji kapsulė, kurią sudaro pilkas korpusas, ant kurio juodu rašalu išpausta „2 mg“, ir pilkas dangtelis, ant kurio juodu rašalu išpausta „A733“.
- Lojuxta 5 mg – tai kietoji kapsulė, kurią sudaro oranžinis korpusas, ant kurio juodu rašalu išpausta „5 mg“, ir oranžinis dangtelis, ant kurio juodu rašalu išpausta „A733“.
- Lojuxta 10 mg – tai kietoji kapsulė, kurią sudaro baltas korpusas, ant kurio juodu rašalu išpausta „10 mg“, ir oranžinis dangtelis, ant kurio juodu rašalu išpausta „A733“.
- Lojuxta 20 mg – tai kietoji kapsulė, kurią sudaro baltas korpusas, ant kurio juodu rašalu išpausta „20 mg“, ir baltas dangtelis, ant kurio juodu rašalu išpausta „A733“.

Pakuotės dydis: 28 kapsulės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Latvija

ExCEED Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Czech republic

Tel: +370 661 663 99

pv.global@exceedorphan.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šis vaistas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistą nebuvo įmanoma.

Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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