

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lojuxta 5 mg harde kapsler
Lojuxta 10 mg harde kapsler
Lojuxta 20 mg harde kapsler
Lojuxta 30 mg harde kapsler
Lojuxta 40 mg harde kapsler
Lojuxta 60 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Lojuxta 5 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder lomitapidmesilat tilsvarende 5 mg lomitapid.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 70,12 mg laktose (som monohydrat) (se pkt. 4.4).

Lojuxta 10 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder lomitapidmesilat tilsvarende 10 mg lomitapid.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 140,23 mg laktose (som monohydrat) (se pkt. 4.4).

Lojuxta 20 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder lomitapidmesilat tilsvarende 20 mg lomitapid.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 129,89 mg laktose (som monohydrat) (se pkt. 4.4).

Lojuxta 30 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder lomitapidmesilat tilsvarende 30 mg lomitapid.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 194,84 mg laktose (som monohydrat) (se pkt. 4.4).

Lojuxta 40 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder lomitapidmesilat tilsvarende 40 mg lomitapid.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 259,79 mg laktose (som monohydrat) (se pkt. 4.4).

Lojuxta 60 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder lomitapidmesilat tilsvarende 60 mg lomitapid.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 389,68 mg laktose (som monohydrat) (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se punkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

Lojuxta 5 mg harde kapsler

Kapselen er en hard kapsel på 19,4 mm med oransje topp og oransje bunn og har «5 mg» trykket på bunnen og «A733» på toppen med svart farge.

Lojuxta 10 mg harde kapsler

Kapselen er en hard kapsel på 19,4 mm med oransje topp og hvit bunn og har «10 mg» trykket på bunnen og «A733» på toppen med svart farge.

Lojuxta 20 mg harde kapsler

Kapselen er en hard kapsel på 19,4 mm med hvit topp og hvit bunn og har «20 mg» trykket på bunnen og «A733» på toppen med svart farge.

Lojuxta 30 mg harde kapsler

Kapselen er en hard kapsel på 21,6 mm med orange topp og gul bunn og har «30 mg» trykket på bunnen og «A733» på toppen med svart farge.

Lojuxta 40 mg harde kapsler

Kapselen er en hard kapsel på 23,4 mm med gul topp og hvit bunn og har «40 mg» trykket på bunnen og «A733» på toppen med svart farge.

Lojuxta 60 mg harde kapsler

Kapselen er en hard kapsel på 23,4 mm med gul topp og gul bunn og har «60 mg» trykket på bunnen og «A733» på toppen med svart farge.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Lojuxta er indisert som supplement til en fettfattig diett og andre lipidsenkende legemidler, med eller uten LDL-aferease hos voksne pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH).

Genetisk bekreftelse av HoFH bør innhentes når det er mulig. Andre former for primær hyperlipoproteinemi og sekundære årsaker til hyperkolesterolemi (f.eks. nefrotisk syndrom, hypotyreoidisme) må utelukkes.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Lojuxta bør igangsettes og overvåkes av lege med erfaring i behandling av lipidforstyrrelser.

Dosering

Anbefalt startdose er 5 mg én gang daglig. På bakgrunn av akseptabel sikkerhet og tolerabilitet kan dosen økes i henhold til LDL-C-respons til 10 mg etter 2 uker, og med minimum 4 ukers intervaller til 20 mg, 40 mg og til den anbefalte maksimaldose på 60 mg (se pkt. 4.4).

Dosen bør økes gradvis for å minimere insidensen og alvorlighetsgraden av gastrointestinale bivirkninger og forhøyede nivåer av aminotransferaser.

Forekomsten og alvorlighetsgraden av gastrointestinale bivirkninger som er relatert til bruk av Lojuxta, reduseres dersom pasienten er på en fettfattig diett. Før igangsetting av behandling og under behandlingen bør pasienten følge en diett hvor mindre enn 20 % av energien er fra fett. Det bør tilbys kostholdsveiledning.

Pasienten bør unngå inntak av grapefruktjuice og alkohol (se pkt. 4.4 og 4.5).

For pasienter som er på en stabil vedlikeholdsdose av Lojuxta og som får atorvastatin bør man enten

- Gi dosene med 12 timers mellomrom

ELLER

- Halvere dosen av Lojuxta. Pasienter som får 5 mg, bør fortsette på 5 mg.

Forsiktig opptitrering kan deretter vurderes på bakgrunn av LDL-C-respons og sikkerhet/tolerabilitet. Etter seponering av atorvastatin, bør dosen av Lojuxta opptitreres i henhold til LDL-C-respons og sikkerhet/tolerabilitet.

For pasienter som er på en stabil vedlikeholdsdose av Lojuxta og som får en annen svak cytokrom P450 (CYP) 3A4-hemmer, bør man gi dosene (Lojuxta og den svake CYP3A4-hemmeren) med 12 timers mellomrom. Det må utvises ekstra forsiktighet dersom mer enn én svak CYP3A4-hemmer blir administrert samtidig med Lojuxta. Det bør vurderes å begrense maksimal dose av Lojuxta i henhold til ønsket LDL-C-respons.

Siden det er observert reduserte nivåer av essensielle fettsyrer og vitamin E i kliniske studier, bør pasientene under hele behandlingen med Lojuxta daglig ta kosttilskudd med 400 IE vitamin E og omtrent 200 mg linolensyre, 110 mg eikosapentaensyre (EPA), 210 mg alfa-linolensyre (ALA) og 80 mg dokosaheksaensyre (DHA) (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Det er begrenset erfaring med bruk av lomitapid hos pasienter fra 65 år og eldre. Det må derfor utvises spesiell forsiktighet hos disse pasientene.

Siden det anbefalte doseringsregimet omfatter oppstart i den nedre del av doseområdet og forsiktig økning av dosen i henhold til individuell tolerabilitet, anbefales ingen justering av doseringsregimet for eldre.

Nedsatt leverfunksjon

Lomitapid er kontraindisert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, inkludert pasienter med uforklarte og vedvarende unormale leverfunksjonsprøver (se pkt. 4.3 og 5.2).

Pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A) bør ikke overskride 40 mg daglig.

Nedsatt nyrefunksjon

Dialysepasienter med terminal nyresykdom bør ikke overskride 40 mg daglig (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av lomitapid hos barn <18 år har ikke blitt fastslått, og bruk av dette legemidlet hos barn er derfor ikke anbefalt. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Administrering med mat kan øke eksponeringen for lomitapid. Det bør tas på tom mage, minst 2 timer etter kveldsmat, siden fettinnholdet i et nylig inntatt måltid kan ha negativ innvirkning på gastrointestinal tolerabilitet (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon eller uforklarte og vedvarende unormale leverfunksjonsprøver (se pkt. 4.2).
- Pasienter med en kjent signifikant eller kronisk tarmsykdom, som inflammatorisk tarmsykdom eller malabsorpsjon.
- Samtidig administrering av > 40 mg simvastatin (se pkt. 4.5).
- Samtidig bruk av Lojuxta og sterke eller moderate CYP3A4-hemmere (f.eks., antifungale azol-midler som itraconazol, flukonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol; makrolid-antibiotika som erytromycin eller klaritromycin; ketolid-antibiotika som telitromycin; HIV-proteasehemmere; kalsiumkanalblokkerne diltiazem og verapamil, og det antiarytmiske legemidlet dronedaron [se pkt. 4.5]).
- Graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Unormalt leverenzymnivå

Lomitapid kan forårsake forhøyet nivå av leverenzymene alanin-aminotransferase [ALAT] og aspartat-aminotransferase [ASAT] samt leversteatose (se pkt. 5.1). Det har ikke forekommet noen samtidig eller påfølgende klinisk relevant økning av serumbilirubin, International Normalised Ratio (INR) eller alkalinfosfatase. Det er ukjent i hvilken grad lomitapid-relatert leversteatose medfører forhøyet aminotransferasenivå. Leverenzymendringer kan forekomme når som helst under behandlingen, men forekommer som oftest under doseøkning.

Selv om tilfeller av leverdysfunksjon (forhøyet aminotransferase med økt bilirubin eller INR) eller leversvikt ikke er rapportert, er det mulig at lomitapid kan indusere steatohepatitt, som kan utvikles til cirrhose over flere år. De kliniske studiene som bekrefter sikkerhet og effekt av lomitapid ved HoFH, kunne sannsynligvis ikke påvise dette negative utfallet på grunn av studienes størrelse og varighet.

Overvåking av leverfunksjon

Mål ALAT, ASAT, alkalinfosfatase, totalbilirubin, gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) og serumalbumin før igangsetting av behandling med Lojuxta. Legemidlet er kontraindisert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon eller uforklarte og vedvarende unormale leverfunksjonsprøver. Dersom leverprøver er unormale ved baseline, bør behandling med legemidlet ikke igangsettes før det er utført en hensiktsmessig undersøkelse av en lege som er ekspert på leversykdommer og ikke før avvikene ved baseline er forklart eller prøvene viser normale verdier.

I løpet av det første året skal det utføres levertester (i det minste ALAT og ASAT) månedlig eller før hver doseøkning, alt etter hva som forekommer først. Etter det første året skal disse testene utføres minst hver 3. måned og før enhver doseøkning. Reduser dosen av Lojuxta dersom forhøyede

aminotransferasenivåer blir observert, og seponer behandlingen ved vedvarende eller klinisk signifikant økning (se Tabell 1).

Doseendring basert på forhøyet nivå av leveraminotransferaser

Tabell 1 oppsummerer anbefalinger for dosejustering og overvåking av pasienter som utvikler forhøyede aminotransferasenivåer under behandling med Lojuxta.

Tabell 1: Dosejustering og overvåking av pasienter med forhøyede aminotransferasenivåer

ALAT eller ASAT	Anbefalinger for behandling og overvåking
$\geq 3x$ og $< 5x$ øvre normalverdi (ULN)	• Bekreft det forhøyede nivået ved å gjenta målingen innen 1 uke. • Dersom det bekreftes, skal dosen reduseres og ytterligere levertester utføres dersom det ikke allerede er gjort (f.eks. alkalinfosfatase, totalbilirubin og INR). • Gjenta testene ukentlig, og avbryt administreringen dersom det er tegn på unormal leverfunksjon (økt bilirubin eller INR), dersom aminotransferasenivået overskrider $5 \times$ ULN, eller dersom aminotransferasenivået ikke faller under $3 \times$ ULN i løpet av ca. 4 uker. Pasienter med vedvarende forhøyet nivå av aminotransferase $> 3 \times$ ULN, skal henvises til lege som er ekspert på leversykdommer for nærmere undersøkelse. • Dersom behandlingen med Lojuxta gjenopptas etter at aminotransferasenivået er gått tilbake til $< 3 \times$ ULN, skal dosereduksjon vurderes og levertester utføres hyppigere.
$\geq 5 \times$ ULN	• Avbryt administreringen, og utfør ytterligere levertester dersom det ikke allerede er gjort (f.eks. alkalinfosfatase, totalbilirubin og INR). Dersom aminotransferasenivået ikke faller til under $3 \times$ ULN i løpet av ca. 4 uker, skal pasienten henvises til hepatolog for nærmere undersøkelse. • Dersom behandlingen med Lojuxta gjenopptas etter at aminotransferasenivået er gått tilbake til $< 3 \times$ ULN, skal dosen reduseres og levertester utføres hyppigere.

*Anbefalinger basert på ULN på omtrent 30-40 internasjonale enheter/liter.

Dersom forhøyede aminotransferaser er relatert til kliniske symptomer på leverskade (som kvalme, oppkast, abdominal smerte, feber, ikterus, letargi, influensalignende symptomer), økning i bilirubin $\geq 2x$ ULN eller aktiv leversykdom, skal behandlingen med Lojuxta seponeres og pasienten henvises til hepatolog for nærmere undersøkelse.

Gjenopptagelse av behandlingen kan vurderes dersom det anses at fordelene oppveier risikoen forbundet med potensiell leversykdom.

Leversteatose og risiko for progressiv leversykdom

Hos de fleste behandlede pasienter økte fettinnholdet i leveren, noe som er i samsvar med virkningsmekanismen til lomitapid. I en åpen fase 3-studie utviklet 18 av 23 pasienter med HoFH leversteatose (leverfett $> 5,56 \%$) målt ved kjernemagnetisk resistens- spektroskopi (MRS) (se pkt. 5.1). Median for absolutt økning av leverfett var 6% etter både 26 og 78 ukers behandling, fra 1% ved baseline, målt med MRS. Leversteatose er en risikofaktor for progressiv leversykdom, deriblant steatohepatitt og cirrhose. De langsiktige konsekvenser av leversteatose relatert til lomitapid-behandling, er ikke kjent. Kliniske data tyder på at akkumulering av leverfett er reversibel etter seponering av Lojuxta-behandling, men det er ikke kjent om det forekommer histologisk sekvele, spesielt etter langvarig bruk.

Overvåking med tanke på evidens for progressiv leversykdom

Regelmessig screening med tanke på steatohepatitt/fibrose bør utføres ved baseline og deretter årlig ved bruk av de følgende avbildings- og biomarkør-evalueringer:

- Avbildning med tanke på vevselastisitet, f.eks. fibrose, ARFI (acoustic radiation force impulse) eller magnetisk resonans (MR) elastografi
- Gamma-GT og serumalbumin for å påvise eventuell leverskade
- Minst én markør fra hver av følgende kategorier:
 - Høysensitivt C-reaktivt protein (hs-CRP), erytrocytt sedimentasjonsrate (ESR), CK-18 Fragment, NashTest (leverbetennelse)
 - ELF-panel (Enhanced Liver Fibrosis), Fibrometer, ASAT/ALAT-forhold, Fib-4-score, Fibrotest (leverfibrose)

Utførelse og tolking av disse testene bør gjøres i samarbeid mellom behandlende lege og hepatolog. Leverbiopsi bør vurderes for pasienter med resultater som tyder på steatohepatitt eller fibrose.

Dersom en pasient har biopsi-påvist steatohepatitt eller fibrose, bør nytte/risiko-forholdet revurderes og om nødvendig behandlingen seponeres.

Dehydrering

Etter markedsføring er det rapport om dehydrering og sykehusinnleggelse hos pasienter som har fått behandling med lomitapid. Pasienter som behandles med lomitapid bør informeres om den potensielle risikoen for dehydrering i forbindelse med gastrointestinale bivirkninger og ta forholdsregler for å unngå væskemangel.

Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere

Lomitapid synes å være et sensitivt substrat for CYP3A4-metabolisering. CYP3A4-hemmere øker eksponeringen for lomitapid, og sterke hemmere øker eksponeringen ca. 27 ganger. Samtidig bruk av moderate eller sterke CYP3A4-hemmere og Lojuxta er kontraindisert (se pkt. 4.3). I kliniske studier av lomitapid utviklet én HoFH-pasient betydelig forhøyede aminotransferasenivåer (ALAT 24 x ULN, ASAT 13 x ULN) i løpet av noen dager etter påbegynt behandling med den sterke CYP3A4-hemmeren klaritromycin. Dersom behandling med moderate eller sterke CYP3A4-hemmere ikke kan unngås, bør behandlingen med Lojuxta stanses under behandlingen.

Det forventes at svake CYP3A4-hemmere øker eksponeringen for lomitapid når medisinene tas samtidig. Når de administreres samtidig med atorvastatin, bør dosen av Lojuxta enten tas med 12 timers mellomrom eller halveres (se pkt. 4.2). Lojuxta bør administreres med 12 timers mellomrom fra andre svake CYP3A4-hemmere.

Samtidig bruk av CYP3A4-induktorer

Det forventes at legemidler som induserer CYP3A4, øker hastigheten og graden av lomitapidmetabolisering. CYP3A4-induktorer virker på en tidsavhengig måte, og det kan ta minst 2 uker fra behandlingsstart til maksimal effekt er oppnådd. Og motsatt kan det ta minst 2 uker fra seponering av en CYP3A4-induktor til effekten har opphørt.

Det forventes at samtidig administrering av en CYP3A4-induktor vil redusere effekten av lomitapid. En eventuell innvirkning på effekten vil sannsynligvis være variabel. Ved samtidig administrering av Lojuxta og CYP3A4-induktorer (dvs. aminoglutetimid, nafcillin, ikke-nukleoside reverstranskriptase-hemmere, fenobarbital, rifampicin, karbamazepin, pioglitazon, glukokortikoider, modafinil og fenytoin), bør muligheten for en legemiddelinteraksjon som påvirker effekten, tas i betraktning. Samtidig bruk av johannesurt og Lojuxta bør unngås.

Dersom CYP3A4-induktoren er tiltenkt for kronisk bruk, anbefales det å måle LDL-kolesterol hyppigere under slik samtidig bruk og å vurdere å øke dosen av Lojuxta for å sikre opprettholdelse av ønsket effekt. Ved seponering av en CYP3A4-induktor må muligheten for økt eksponering tas i betraktning, og det kan være nødvendig å redusere dosen av Lojuxta.

Samtidig bruk av HMG-CoA-reduktase-hemmere (statiner)

Lomitapid øker plasmakonsentrasjonen av statiner. Pasienter som bruker Lojuxta som tilleggshandling til et statin, bør følges opp med tanke på bivirkninger relatert til bruk av høye doser statiner. Statiner kan forårsake myopati. I sjeldne tilfeller kan myopati manifesteres som rabdomyolyse, med eller uten akutt nyresvikt sekundært til myoglobinuri, noe som kan være fatalt. Alle pasienter som bruker lomitapid og et statin, bør informeres om den potensielt økte risikoen for myopati og anmodes om umiddelbart å rapportere eventuelle uforklarlig smerter, ømhet eller svakhet i musklene. Simvastatindoser > 40 mg bør ikke brukes samtidig med Lojuxta (se pkt. 4.3).

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice må utelates fra kostholdet mens pasienten behandles med Lojuxta.

Risikoen for supratherapeutisk eller subtherapeutisk antikoagulasjon med kumarinbaserte antikoagulanter

Lomitapid øker plasmakonsentrasjonen av warfarin. En økning av Lojuxta-dosen kan føre til supratherapeutisk antikoagulasjon, og en reduksjon av dosen kan føre til subtherapeutisk antikoagulasjon. I fase 3-studien førte vansker med å kontrollere INR til tidlig seponering hos 1 av 5 pasienter som samtidig brukte warfarin. For pasienter som bruker warfarin, bør INR måles regelmessig, spesielt etter eventuell endring av Lojuxta-dosen. Warfarindosen bør justeres etter hva som er klinisk indisert.

Alkohol

Alkohol kan øke nivået av leverfett og kan indusere eller forverre leverskade. I fase 3-studien rapporterte 3 av 4 pasienter med ALAT forhøyet til > 5x ULN, et høyere alkoholinntak enn det som er angitt som øvre grense i protokollen. Bruk av alkohol under lomitapid-behandling er ikke anbefalt.

Levertoksiske midler

Det må utvises forsiktighet når Lojuxta brukes sammen med andre legemidler som kan være levertoksiske, som isotretinoin, amiodaron, paracetamol (> 4 g/dag i ≥ 3 dager/uke), metotreksat, tetracykliner og tamoksifen. Effekten av samtidig administrering av lomitapid og andre levertoksiske legemidler er ikke kjent. Det kan være nødvendig med hyppigere levertester.

Redusert absorpsjon av fettløselige vitaminer og fettsyrer i serum

På bakgrunn av virkningsmekanismen i tynntarmen, kan lomitapid redusere absorpsjonen av fettløselige næringsstoffer. I fase-3 studien fikk pasientene daglig kosttilskudd med vitamin E, linolensyre, ALA, EPA og DHA. I denne studien sank medianen for serumnivå av vitamin E, ALA, linolensyre, EPA, DHA og arakidonsyre fra baseline til uke 26, men holdt seg over nedre grense for referanseområdet. Negative kliniske konsekvenser av disse reduserte nivåene ble ikke observert ved behandling med lomitapid i opptil 78 uker. Pasienter som behandles med Lojuxta, bør daglig ta kosttilskudd som inneholder 400 internasjonale enheter vitamin E og omtrent 200 mg linolensyre, 210 mg ALA, 110 mg EPA og 80 mg DHA.

Antikonseptiva hos kvinner som kan bli gravide

Før behandling igangsettes hos kvinner som kan bli gravide, bør de informeres om effektive prevensjonsmetoder og at sikker prevensjon må tas i bruk. Pasienter som bruker østrogenbaserte, orale

antikonseptiva bør informeres om mulig manglende effekt på grunn av diaré og/eller oppkast (se pkt. 4.5). Østrogenholdige, orale antikonseptiva er svake CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.2).

Pasienten bør anmodes om umiddelbart å kontakte legen sin og slutte å bruke Lojuxta dersom hun blir gravid (se pkt. 4.6).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Laktose

Lojuxta inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre legemidlers effekt på lomitapid og andre former for interaksjon

Tabell 2: Interaksjoner mellom Lojuxta og andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler	Effekter på lomitapidnivået	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk av Lojuxta
CYP3A4-hemmere	<u>Sterke og moderate hemmere</u> Når lomitapid 60 mg ble administrert samtidig med 200 mg ketokonazol (en sterk CYP3A4-hemmer) to ganger daglig, økte AUC for lomitapid omtrent 27 ganger og C_{max} økte omtrent 15 ganger. Interaksjoner mellom moderate CYP3A4-hemmere og lomitapid er ikke studert. Det forventes at moderate CYP3A4-hemmere vil ha en vesentlig innvirkning på farmakokinetikken til lomitapid. På bakgrunn av resultatene fra studien av den sterke CYP3A4-hemmeren ketokonazol og tidligere data for midazolam, en testsubstans for CYP3A4-aktivitet, forventes det at samtidig bruk av moderate CYP3A4-hemmere vil øke eksponeringen for lomitapid 4-10 ganger.	<u>Sterke og moderate hemmere</u> Bruk av sterke eller moderate CYP3A4-hemmere er kontraindisert med Lojuxta. Dersom behandling med antifungale azol-midler (f.eks., itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol, posakonazol), det antiarytmiske legemidlet dronedaron, makrolid-antibiotika (f.eks., erytromycin, klaritromycin), ketolid-antibiotika (f.eks., telitromycin), HIV-protease-hemmere eller kalsiumkanalblokkerne diltiazem og verapamil er uunngåelig, bør behandling med Lojuxta avbrytes under behandlingen (se pkt. 4.3 og 4.4). Grapefruktjuice er en moderat CYP3A4-hemmer og forventes å medføre vesentlig økt eksponering for lomitapid. Pasienter som bruker Lojuxta, bør unngå inntak av grapefruktjuice.

Legemidler	Effekter på lomitapidnivået	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk av Lojuxta
	<u>Svake hemmere</u> Det forventes at svake CYP3A4-hemmere øker eksponeringen for lomitapid når medisinene tas samtidig. Ved samtidig administrering av 20 mg lomitapid og atorvastatin, en svak CYP3A4-hemmer, øker lomitapid AUC og C_{max} omtrent 2 ganger. Når dosen av lomitapid ble tatt med 12 timers mellomrom fra atorvastatin, ble ingen klinisk signifikant økning i eksponering for lomitapid observert. Ved samtidig administrering av 20 mg lomitapid og etinyløstradiol/norgestimat, en svak CYP3A4-hemmer, eller ved administrering med 12 timers mellomrom, ble ingen klinisk signifikant økning i eksponering for lomitapid observert.	<u>Svake hemmere</u> Ved samtidig administrering av atorvastatin, bør dosen av Lojuxta enten tas med 12 timers mellomrom eller halveres (se pkt. 4.2). Dosen av Lojuxta bør tas med 12 timers mellomrom fra alle andre svake CYP3A4-hemmere som tas samtidig. Eksempler på svake CYP3A4-hemmere er: alprazolam, amiodaron, amlodipin, atorvastatin, azitromycin, bikalutamid, cilostazol, cimetidin, ciklosporin, klotrimazol, fluoksetin, fluvoksamin, fosaprepitant, ginkgo, hydrastinurt, isoniazid, ivakafitor, lacidipin, lapatinib, linagliptin, nilotinib, østrogenholdige orale antikonseptiva, pazopanib, peppermynteolje, propiverin, ranitidin, ranolazin, roksitromycin, pomerans, takrolimus, tikagrelor og tolvaptan. Denne listen er ikke utfyllende, og forskrivende lege bør sjekke forskrivningsinformasjonen for legemidler som skal administreres samtidig med Lojuxta med tanke på potensielle CYP3A4-medierte interaksjoner. Effekten av administrering av mer enn én svak CYP3A4-hemmer er ikke testet, men det forventes at effekten på eksponeringen for lomitapid vil være kraftigere enn ved samtidig administrering av kun én hemmer og lomitapid. Det må utvises ekstra forsiktighet dersom mer enn én svak CYP3A4-hemmer blir administrert samtidig med Lojuxta.

Legemidler	Effekter på lomitapidnivået	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk av Lojuxta
CYP3A4-induktorer	Det forventes at legemidler som induserer CYP3A4, øker hastigheten og omfanget av lomitapidmetabolisering. En konsekvens av dette er at effekten av lomitapid blir redusert. En eventuell innvirkning på effekten vil sannsynligvis være variabel.	Ved samtidig administrering av Lojuxta og CYP3A4-induktorer (dvs. aminoglutetimid, nafcillin, ikke-nukleoside reverstranskriptase-hemmere, fenobarbital, rifampicin, karbamazepin, pioglitazon, johannesurt, glukokortikoider, modafinil og fenytoin), bør muligheten for en legemiddelinteraksjon tas i betraktning. Dersom CYP3A4-induktoren er tiltenkt for kronisk bruk, anbefales det å måle LDL-kolesterol hyppigere under slik samtidig bruk og å vurdere å øke dosen av Lojuxta for å sikre opprettholdelse av ønsket effekt.
Gallesyrekompleksdannere	Lomitapid er ikke testet med hensyn til interaksjon med gallesyrekompleksdannere (resiner som kolesevelam og kolestyramin).	Siden gallesyrekompleksdannere kan forstyrre absorpsjonen av orale legemidler, bør gallesyrekompleksdannere tas minst 4 timer før eller 4 timer etter Lojuxta.

Effekter av lomitapid på andre legemidler

HMG-CoA-reduktase-hemmere («statiner»)

Lomitapid øker plasmakonsentrasjonen av statiner. Da lomitapid 60 mg ble administrert til steady state før simvastatin 40 mg, økte AUC og $C_{\max}$ for simvastatinsyre med henholdsvis 68 % og 57 %. Da lomitapid 60 mg ble administrert til steady state før atorvastatin 20 mg, økte AUC og $C_{\max}$ for atorvastatinsyre med henholdsvis 52 % og 63 %. Da lomitapid 60 mg ble administrert til steady state før rosuvastatin 20 mg, økte $T_{\max}$ for rosuvastatin fra 1 til 4 timer, AUC økte med 32 % og $C_{\max}$ var uendret. Risikoen for myopati ved bruk av simvastatin er doseavhengig. Bruk av Lojuxta er kontraindisert hos pasienter som behandles med høye doser simvastatin (> 40 mg) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Kumarin-antikoagulanter

Da lomitapid 60 mg ble administrert til steady state og 6 dager etter warfarin 10 mg, økte INR 1,26 ganger. AUC for R(+)warfarin og S(-)warfarin økte med henholdsvis 25 % og 30 %. $C_{\max}$ for R(+)warfarin og S(-)warfarin økte med henholdsvis 14 % og 15 %. Hos pasienter som bruker kumariner (som warfarin) og Lojuxta samtidig, bør INR måles før oppstart med Lojuxta og deretter regelmessig. Dosen av kumariner bør justeres etter hva som er klinisk indisert (se pkt. 4.4).

Fenofibrat, niacin og ezetimib

Når lomitapid ble administrert til steady state før mikronisert fenofibrat 145 mg, niacin 1000 mg depot eller ezetimib 10 mg, ble det ikke observert noen kliniske signifikante effekter på eksponeringen for noen av disse legemidlene. Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig administrering med Lojuxta.

Orale antikonseptiva

Når lomitapid 50 mg ble administrert til steady state sammen med kun et østrogenbasert, oralt antikonseptivum, ble det ikke observert noen klinisk relevant eller statistisk signifikant innvirkning på farmakokinetikken til komponentene av det orale antikonseptivumet (etinylostradiol og 17-deacetylnorgestimat, metabolitten av norgestimat). Det forventes ikke at lomitapid direkte vil påvirke effekten av østrogenbaserte, orale antikonseptiva, men diaré og/eller oppkast kan redusere hormonabsorpsjonen. Ved langvarig eller kraftig diaré og/eller oppkast som varer lenger enn 2 dager, bør det anvendes ytterligere prevensjon i 7 dager etter at symptomene har opphørt.

P-gp-substrater

Lomitapid hemmer P-gp *in vitro* og kan øke absorpsjonen av P-gp-substrater. Samtidig administrering av Lojuxta og P-gp-substrater (som aliskiren, ambrisentan, kolkisin, dabigatraneteksilat, digitoksin, everolimus, feksofenadin, imatinib, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posakonazol, ranolazin, saksagliptin, sirolimus, sitagliptin, talinolol, tolvaptan, topotekan) kan øke absorpsjonen av P-gp-substrater. Ved samtidig bruk med Lojuxta bør det vurderes å redusere dosen av P-gp-substrat.

In vitro-undersøkelse av legemiddelinteraksjoner

Lomitapid hemmer CYP3A4. Lomitapid induserer ikke CYP 1A2, 3A4 eller 2B6 og hemmer ikke CYP 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 eller 2E1. Lomitapid er ikke et P-gp-substrat, men hemmer P-gp. Lomitapid hemmer ikke brystkreftrresistens-protein (BCRP).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Bruk hos kvinner som kan bli gravide

Før behandling igangsettes hos kvinner som kan bli gravide, skal graviditet være utelukket, hensiktsmessig rådgivning om sikker prevensjon skal være gitt og sikker prevensjon skal være tatt i bruk. Pasienter som bruker østrogenbaserte, orale antikonseptiva bør informeres om mulig manglende effekt ved diaré og/eller oppkast. Ytterligere prevensjon bør brukes inntil symptomene har opphørt (se pkt. 4.5).

Graviditet

Lojuxta er kontraindisert ved graviditet. Det finnes ikke pålitelige data på bruk hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist utviklingstoksisitet (teratogenitet, embryotoksisitet, se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent.

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt lomitapid utskilles i morsmelk hos mennesker. På grunn av potensielle bivirkninger av lomitapid, basert på funn i dyrestudier (se pkt. 5.3), må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Lojuxta skal avsluttes/avstås fra, tatt i betraktning fordelene av behandling for moren.

Fertilitet

Det ble ikke observert noen bivirkninger på fertilitet hos hann- og hunnrotter når lomitapid ble administrert ved en systemisk eksponering (AUC) som ble estimert til 4-5 ganger høyere enn eksponeringen ved maksimal anbefalt dose til mennesker (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre og bruke maskiner

Lojuxta har liten påvirkning på evnen til kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De alvorligste bivirkningene under behandling var avvikende leveraminotransferaser (se pkt. 4.4).

De vanligste bivirkningene var gastrointestinale effekter. Gastrointestinale bivirkninger ble rapportert hos 27 (93 %) av 29 pasienter i den kliniske fase 3-studien. Diaré forekom hos 79 % av pasientene, kvalme hos 65 %, dyspepsi hos 38 % og oppkast hos 34 %. Andre reaksjoner som ble rapportert hos minst 20 % av pasientene omfatter abdominal smerte, abdominalt ubehag, abdominal distensjon,

konstipasjon og flatulens. I studien forekom gastrointestinale bivirkninger hyppigere under fasen med doseeskalering og ble redusert straks pasientene var etablert på den høyeste tolererte dosen lomitapid. Alvorlige gastrointestinale bivirkninger ble rapportert hos 6 (21 %) av 29 pasienter i den kliniske fase 3-studien, og de vanligste var diaré (4 pasienter, 14 %); oppkast (3 pasienter, 10 %); og abdominal smerte, distensjon og/eller ubehag (2 pasienter, 7 %). Gastrointestinale reaksjoner bidro til tidlig avslutning av studien for 4 (14 %) pasienter.

De vanligst rapporterte bivirkningene var diaré (4 personer, 14 %), oppkast (3 personer, 10 %), abdominal distensjon (2 personer, 7 %) og forhøyet ALAT (2 personer, 7 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene er oppgitt nedenfor etter organklasser og frekvens, de vanligste først.

Hyppigheten av bivirkninger er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

I Tabell 3 angis alle bivirkninger som ble rapportert hos de 35 pasientene som ble behandlet i fase 2-studien UP1001 og i fase 3-studien UP1002/AEGR-733-005 eller i forlengelsesstudien AEGR-733-012.

Tabell 3: Hyppighet av bivirkninger hos HoFH-pasienter

Organklasser	Hyppighet	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Gastroenteritt
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Nedsatt appetitt
	Ikke kjent	Dehydrering
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet Hodepine Migrène
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré Kvalme Oppkast Abdominalt ubehag Dyspepsi Abdominal smerte Smerte i øvre abdomen Flatulens Abdominal distensjon Konstipasjon
	Vanlige	Gastritt Rektal tenesme Aerofagi Sterk defekasjonstrang Eruktasjon Hyppig defekasjon Gastrisk dilatasjon Gastriske sykdommer Gastroøsofageal refluks-sykdom Blødende hemoroider Regurgitasjon
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Leversteatose Levertoksitet Hepatomegali

Organklasser	Hyppighet	Bivirkning
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Ekkymose Papler Erytematøst utslett Xantom
	Ikke kjent	Alopecia
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ikke kjent	Myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Fatigue
Undersøkelser	Svært vanlige	Forhøyet alanin-aminotransferase Forhøyet aspartat-aminotransferase Vekttap
	Vanlige	Forhøyet INR (International normalised ratio) Forhøyet blodnivå av alkalinfosfatase Redusert blodnivå av kalium Redusert karotennivå Unormal INR Unormale resultater på leverfunksjonstester Forlenget protrombintid Forhøyede transaminaser Redusert nivå av vitamin E Redusert nivå av vitamin K

I tabell 4 oppgis alle bivirkninger hos personer som brukte kun lomitapid (N = 291) og som ble behandlet i fase II-studier av personer med forhøyet LDL-kolesterol (N = 462).

Tabell 4: Hyppighet av bivirkninger hos pasienter med forhøyet LDL-kolesterol

Organklasser	Hyppighet	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Gastroenteritt Gastrointestinal infeksjon Influensa Nasofaryngitt Sinusitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige	Anemi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Nedsatt appetitt
	Mindre vanlige	Dehydrering Økt appetitt
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	Parestesi Somnolens
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Opphovnede øyne
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Vertigo
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Faryngal lesjon Kronisk hostesyndrom (UACS)

Organklassesystem	Hyppighet	Bivirkning
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré Kvalme Flatulens
	Vanlige	Smerter i øvre abdomen Abdominal distensjon Abdominale smerter Oppkast Abdominalt ubehag Dyspepsi Eruktasjon Smerter i nedre abdomen Hyppig defekasjon
	Mindre vanlige	Munntørhet Hard feces Gastroøsofageal refluks-sykdom Abdominal ømhet Epigastrisk ubehag Gastrisk dilatasjon Hematemese Blødning i nedre del av gastrointestinaltraktus Refluksøsofagitt
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Hepatomegali
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Blemmer Tørr hud Hyperhidrose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Muskelspasmer
	Mindre vanlige	Artralgi Myalgi Smerter i ekstremiteter Opphovnede ledd Muskelrykninger
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Hematuri
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Fatigue Asteni
	Mindre vanlige	Brystsmerte Frysninger Tidlig metthetsfølelse Gangforstyrrelser Malaise Pyreksi
Undersøkelser	Vanlige	Forhøyet alanin-aminotransferase Forhøyet aspartat-aminotransferase Forhøyet leverenzym Unormale resultater på leverfunksjonstester Redusert nøytrofiltall Redusert antall hvite blodceller
	Mindre vanlige	Vekttap Redusert blodbilirubin Forhøyet gamma-glutamyltransferase Forhøyet prosentandel nøtrophiler Proteiner i urinen Forlenget protrombintid Unormal lungefunksjonstest Økt antall hvite blodceller

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk behandling ved overdosering. I tilfelle av overdose skal pasienten få symptomatisk behandling og støttetiltak skal iverksettes etter behov. Levertester bør monitoreres. Det er lite sannsynlig at hemodialyse vil være nyttig gitt at lomitapid er i høy grad proteinbundet.

Hos gnagere ble orale doser av lomitapid ≥ 600 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose til mennesker (1 mg/kg), godt tolerert. Den maksimale dosen som ble administrert til mennesker i kliniske studier, var 200 mg som enkeltdose, og det oppstod ingen bivirkninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Lipidmodifiserende midler, andre lipidmodifiserende midler, ATC-kode: C10AX12

Virkningsmekanisme

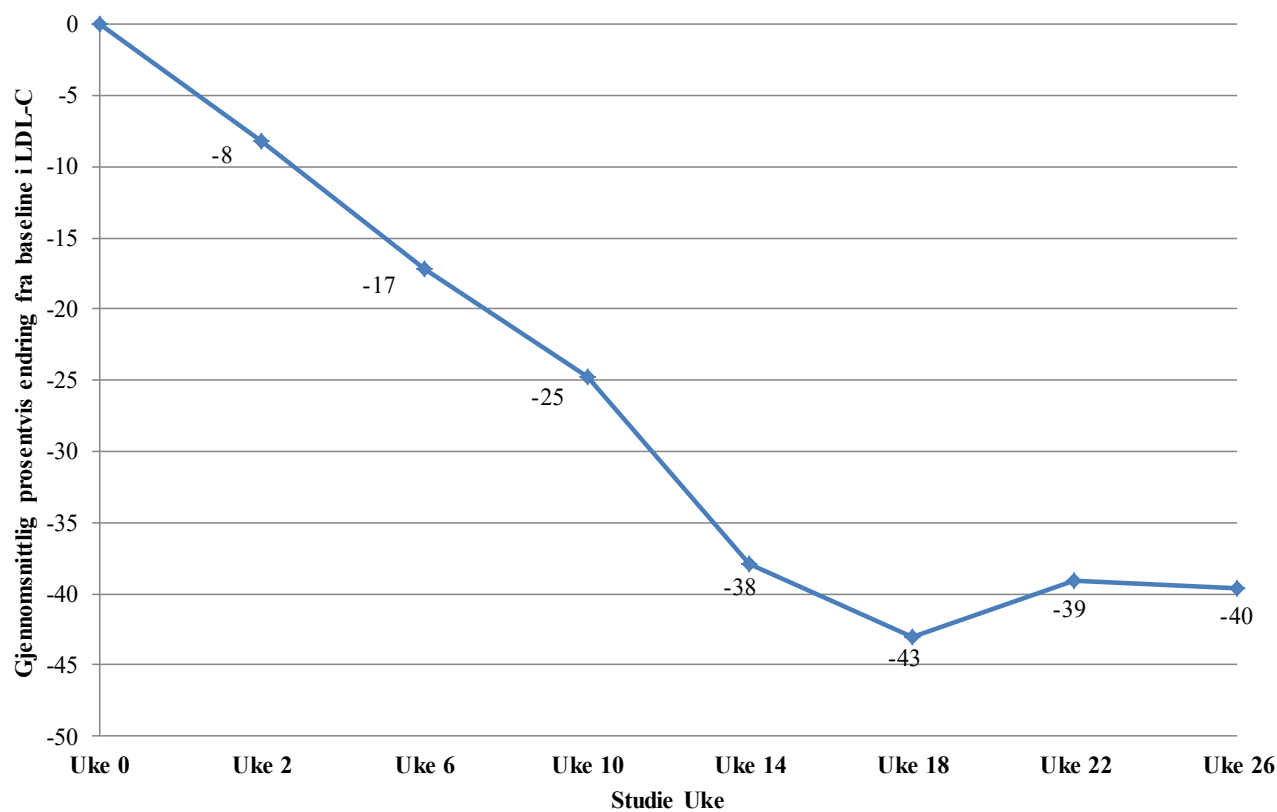
Lomitapid er en selektiv hemmer av mikrosomalt transportprotein (MTP), et intracellulært lipidtransportprotein som finnes inne i det endoplasmatiske reticulum og som sørger for binding og transportering av forskjellige lipidmolekyler mellom membraner. MTP spiller en viktig rolle i oppbygningen av apo B-holdige lipoproteiner i lever og tarmer. Hemming av MTP reduserer lipoproteindannelsen og de sirkulerende konsentrasjoner av lipoprotein-transproterte lipider, inkludert kolesterol og triglyserider.

Klinisk effekt og sikkerhet

I en åpen studie med én gruppe (UP1002/AEGR-733-005) evaluerte man effekt og sikkerhet av lomitapid hos voksne pasienter med HoFH, når det ble administrert sammen med et fettfattig kosthold og annen lipidsenkende behandling. Pasientene ble bedt om å følge en fettfattig diett ($< 20\%$ av kaloriene fra fett) og å fortsette den lipidsenkende behandlingen de var på ved studiestart, inkludert aferese dersom det var hensiktsmessig, fra 6 uker før baseline og i det minste ut Uke 26. Dosen av lomitapid ble økt fra 5 mg til en individuelt fastsatt tolerert maksimaldose på opptil 60 mg. Etter Uke 26 fortsatte pasientene med lomitapid for å bestemme effektene av langvarig behandling, men de fikk anledning til å bytte annen lipidsenkende behandling. Under studien varte behandlingen i totalt 78 uker.

29 pasienter ble inkludert i studien, og 23 fullførte ut Uke 78. 16 menn (55 %) og 13 kvinner (45 %) ble inkludert, med en gjennomsnittsalder på 30,7 år, i området 18 til 55 år. Gjennomsnittlig dose av lomitapid var 45 mg ved Uke 26 og 40 mg ved Uke 78. Ved Uke 26 var den gjennomsnittlige prosentvise endring i LDL-kolesterol fra baseline -40% ($p < 0,001$) i Intent to Treat-populasjonen (ITT). Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline til ut Uke 26 beregnet ved bruk av LOCF (last observation carried forward) på hver måling, er vist i Figur 1.

Figur 1: Gjennomsnittlig prosentvis endring i LDL-kolesterol fra baseline til ut Uke 26 (det primære endepunkt) ved bruk av LOCF for hver måling i hovedstudien av effekt UP1002/AEGR-733-005 (N = 29)



Endringer i lipider og lipoproteiner ved slutten av Uke 26 og Uke 78 av lomitapidbehandlingen, er oppgitt i Tabell 5.

Tabell 5: Absolutte verdier og prosentvise endringer i lipider og lipoproteiner fra baseline til Uke 26 og 78 (hovedstudien på effekt UP1002/AEGR-733-005)

Parameter (enheter)	Baseline	Uke 26/LOCF (N = 29)			Uke 78 (N = 23)		
	Gjennomsnitt (SD)	Gjennomsnitt (SD)	% endring	p-verdi ^b	Gjennomsnitt (SD)	% endring	p-verdi ^b
LDLC, direkte (mg/dl)	336 (114)	190 (104)	-40	< 0,001	210 (132)	-38	< 0,001
Totalkolesterol (TC) (mg/dl)	430 (135)	258 (118)	-36	< 0,001	281 (149)	-35	< 0,001
Apolipoprotein B (apo B) (mg/dl)	259 (80)	148 (74)	-39	< 0,001	151 (89)	-43	< 0,001
Triglyserider (TG) (mg/dl) ^a	92	57	-45	0,009	59	-42	0,012
Lipoproteinkolesterol, ikke høy tetthet (NonHDL) (mg/dl)	386 (132)	217 (113)	-40	< 0,001	239 (146)	-39	< 0,001
Lipoproteinkolesterol med svært lav tetthet (VLDL) (mg/dl)	21 (10)	13 (9)	-29	0,012	16 (15)	-31	0,013
Lipoprotein (a) (Lp(a)) (nmol/l) ^a	66	61	-13	0,094	72	-4	< 0,842
Lipoproteinkolesterol med høy tetthet (HDL) (mg/dl)	44 (11)	41 (13)	-7	0,072	43 (12)	-4.6	0,246

^a Median oppgitt for TG og Lp(a). p-verdien er basert på den gjennomsnittlige prosentvise endring

^b p-verdien for gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline basert på parett-test

Ved både Uke 26 og Uke 78 var det en signifikant reduksjon i LDLC, TC, apo B, TG, non-HDL og VLDL. HDL hadde en tendens til lavere verdi ved Uke 26, men var tilbake på baselinenivå ved Uke 78.

Effekten av Lojuxta på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er ikke fastslått.

Ved baseline var 93 % på et statin, 76 % var på ezetimib, 10 % på niacin, 3 % på en gallesyrekomplekسدanner og 62 % gjennomgikk aferese. 15 av 23 (65 %) pasienter fikk den lipidsenkende behandlingen redusert ved Uke 78, inkludert planlagte og ikke planlagte dosereduksjoner/opphold. I slutten av uke 78 var aferese avsluttet hos 3 av 13 pasienter som var på aferese ved Uke 26, og hyppigheten var redusert hos 3 pasienter, som opprettholdt lavt LDLC-nivå ut Uke 78. Den kliniske nytte av å redusere annen lipidsenkende behandling, inkludert aferese, er uviss.

Av de 23 pasientene som fullførte ut Uke 78, hadde 19 (83 %) en LDLC-reduksjon på ≥ 25 %, 8 (35 %) hadde LDLC < 100 mg/dl og 1 hadde LDLC < 70 mg/dl på det tidspunktet.

I denne studien hadde 10 pasienter en økning av ASAT og/eller ALAT til > 3 x ULN (se Tabell 6).

Tabell 6: Høyeste verdi på leverfunksjonstester etter første dose (hovedstudie på effekt UP1002/AEGR-733-005)

Parameter/Avvik	N (%)
ALAT	
Antall vurderte pasienter	29
> 3 til ≤ 5 x ULN	6 (20,7)
> 5 til ≤ 10 x ULN	3 (10,3)
> 10 til ≤ 20 x ULN	1 (3,4)
> 20 x ULN	0
ASAT	
Antall vurderte pasienter	29
> 3 til ≤ 5 x ULN	5 (17,2)
> 5 til ≤ 10 x ULN	1 (3,4)
> 10 til ≤ 20 x ULN	0
> 20 x ULN	0

Økning av ALAT og/eller ASAT til > 5 x ULN ble behandlet med dosereduksjon eller midlertidig seponering av lomitapid, og alle pasienter kunne fortsette behandlingen med studielegemidlet. Det ble ikke observert klinisk relevant økning av totalbilirubin eller alkalinfosfatase. Under den kliniske studien ble leverfett målt prospektivt ved bruk av MRS hos alle egnede pasienter (Tabell 7) Data for personer som fikk gjentatt målingene etter seponering av lomitapid, viste at akkumuleringen av leverfett er reversibel, men hvorvidt det forekommer histologisk sekvele er ikke kjent.

Tabell 7: Maksimale kategoriendringer i % leverfett (hovedstudien av effekt UP1002/AEGR-733-005)

Maksimal absolutt økning i % leverfett	Effektphase Uke 0-26 N (%)	Sikkerhetsfase Uke 26-78 N (%)	Hele studien Uke 0-78 N (%)
Antall evaluerbare pasienter	22	22	23
≤ 5 %	9 (41)	6 (27)	5 (22)
> 5 % til ≤ 10 %	6 (27)	8 (36)	8 (35)
> 10 % til ≤ 15 %	4 (18)	3 (14)	4 (17)
> 15 % til ≤ 20 %	1 (5)	4 (18)	3 (13)
> 20 % til ≤ 25 %	1 (5)	0	1 (4)
> 25 %	1 (5)	1 (5)	2 (9)

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Lojuxta i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved HoFH (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag.

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet, og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Den absolutte orale biotilgjengelighet av lomitapid er 7 %. Absorpsjonen påvirkes hovedsakelig av en førstepassasje-effekt og er ikke begrenset av virkestoffets opptak gjennom tynntarmen. Maksimale plasmakonsentrasjoner av lomitapid ble oppnådd 48 timer etter oral administrering. Ved orale enkeltdoser innenfor det terapeutiske området er farmakokinetikken til lomitapid omtrent doseproporsjonal. Doser høyere enn 60 mg viser en tendens til ikke-linearitet og er ikke anbefalt.

Etter flere doser økte $C_{\max}$ og AUC omtrent proporsjonalt med lomitapiddosen. $C_{\max}$ og AUC økte etter et fettrikt måltid (henholdsvis med 77 % og 58 %) og et fettfattig måltid (henholdsvis 70 % og 28 %). Akkumuleringen av lomitapid i plasma var i samsvar med det som forventes etter en enkeltdose fulgt av en daglig oral dose > 25 mg i opptil 4 uker. Den interindividuelle variabilitet for lomitapids AUC var omtrent 50 %.

Ved steady state var akkumuleringen av lomitapid 2,7 ved 25 mg og 3,9 ved 50 mg.

Distribusjon

Etter intravenøs administrering var distribusjonsvolumet for lomitapid høyt (gjennomsnittlig 1200 liter) til tross for høy bindingsgrad (> 99,8 %) til plasmaproteiner. Dyrestudier har vist høy konsentrasjon av lomitapid (200 ganger) i leveren.

Biotransformasjon

Lomitapid gjennomgår omfattende metabolisering, hovedsakelig via CYP3A4. CYP-isoformene 2E1, 1A2, 2B6, 2C8 og 2C19 er involvert i mindre grad og isoformene 2D6 og 2C9 er ikke involvert i metaboliseringen av lomitapid.

Eliminasjon

Etter administrering av en radiomerket, oral oppløsning til friske personer, ble 93 % av den administrerte dosen gjenfunnet i urin og feces. Omtrent 33 % av radioaktiviteten ble utskilt i urinen i form av metabolitten. Resten ble utskilt i feces, hovedsakelig som oksiderte metabolitter. Eliminasjonshalveringstiden for lomitapid var omtrent 29 timer.

Spesielle pasientgrupper

Data fra den kliniske hovedstudien ble analysert med hensyn til innvirkning på potensielle kovariater for lomitapideksponering. Av de undersøkte parametrene (etnisitet, kroppsmasseindeks (BMI), kjønn, vekt, alder) kunne bare BMI klassifiseres som et potensielt kovariat.

Alder og kjønn

Alder (18-64 år) eller kjønn hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til lomitapid. Lomitapid er ikke undersøkt hos pasienter i alderen 65 år eller eldre.

Etnisitet

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos kaukasiske eller latinamerikanske pasienter. Det finnes ikke tilstrekkelig informasjon til å avgjøre om det er nødvendig med dosejustering av Lojuxta hos andre etniske grupper. Siden dosen av legemidlet økes i henhold til den individuelle pasientens sikkerhet og tolerabilitet, finnes ingen doseringsanbefalinger basert på etnisitet.

Nedsatt nyrefunksjon

I populasjonen med nedsatt nyrefunksjon, ble lomitapid studert bare hos pasienter med terminal nyresykdom (ESRD). En farmakokinetisk studie med pasienter med ESRD som gjennomgikk

hemodialyse, viste en 36 % økning i gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av lomitapid sammenlignet med matchede, friske kontrollpersoner. Den terminale halveringstiden til lomitapid ble ikke påvirket.

Nedsatt leverfunksjon

Det ble utført en åpen enkeltdose-studie for å evaluere farmakokinetikken til 60 mg lomitapid hos friske frivillige med normal leverfunksjon, sammenlignet med pasienter med lett (Child-Pugh A) og moderat (Child-Pugh B) nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon var AUC og $C_{\max}$ for lomitapid henholdsvis 164 % og 361 % høyere enn hos friske frivillige. Hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon var AUC og $C_{\max}$ for lomitapid henholdsvis 47 % og 4 % høyere enn hos friske frivillige. Lojuxta er studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score 10-15).

Pediatrisk populasjon

Lomitapid er ikke undersøkt hos barn yngre enn 18 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetsstudier med gjentatte orale doser til gnagere og hunder, var de viktigste legemiddelrelaterte funnene lipidakkumulering i tynntarm og/eller lever assosiert med redusert serumkolesterol og/eller triglyseridnivå. Disse endringene er sekundære til virkningsmekanismen til lomitapid. Andre leverrelaterte endringer i toksisitetsstudier med gjentatte doser til rotter og hunder, omfatter forhøyede serumaminotransferaser, subakutt inflammasjon (kun rotter), og enkeltcelle-nekrose. I en 1-års studie med gjentatte doser til hunder, var det ingen mikroskopiske endringer i leveren, men serum-ASAT økte svakt hos tisper.

Lungehistiocytose ble observert hos gnagere. Reduserte parametre for røde blodceller samt poikilocytose og/eller anisocytose ble observert hos hunder. I en 6-måneders studie ble det observert testikkeltoksitet hos hunder ved 205 ganger høyere eksponering enn hos mennesker (AUC) ved 60 mg. Det ble ikke observert bivirkninger på testikler i en 1-års studie med hunder ved 64 ganger høyere eksponering enn hos mennesker ved 60 mg.

I en karsinogenitetsstudie ble lomitapid administrert i føret til mus i opptil 104 uker i doser fra 0,3 til 45 mg/kg/dag. Det var en statistisk signifikant økning av insidensen av leveradenom og -karsinom ved doser $\geq 1,5$ mg/kg/dag til hannmus (≥ 2 ganger eksponeringen hos mennesker ved 60 mg daglig, basert på AUC) og $\geq 7,5$ mg/kg/dag til hunnmus (≥ 9 ganger eksponeringen hos mennesker ved 60 mg, basert på AUC). Insidensen av små karsinomer og/eller kombinerte adenomer og karsinomer i tynntarm (sjeldne tumorer hos mus) ble signifikant økt ved doser ≥ 15 mg/kg/dag til hannmus (≥ 26 ganger eksponeringen hos mennesker ved 60 mg, basert på AUC) og ved 15 mg/kg/dag til hunnmus (22 ganger eksponeringen hos mennesker ved 60 mg, basert på AUC).

I en oral karsinogenitetsstudie med rotter ble lomitapid administrert i opptil 99 uker i doser på opptil 7,5 mg/kg/dag til hannrotter og 2,0 mg/kg/dag til hunnrotter. Fokal leverfibrose ble observert hos hannmus og hunnmus, mens levercystisk degenerasjon ble observert bare hos hannmus. Hos høydoserte hannmus ble det observert en økt insidens for pankreatisk acinærcelle-adenom ved 6 ganger høyere eksponering enn hos mennesker ved 60 mg, basert på AUC.

Lomitapid var ikke mutagent eller gentoksisk i en rekke *in vitro*- og *in vivo*-studier.

Lomitapid hadde ingen effekt på reproduksjonsfunksjonen hos hunnrotter ved doser på opptil 1 mg/kg eller hos hannrotter ved doser på opptil 5 mg/kg. Systemisk eksponering for lomitapid ved disse dosene ble estimert til 4 ganger (hunner) og 5 ganger (hanner) høyere enn eksponeringen hos mennesker ved 60 mg, basert på AUC.

Lomitapid var teratogent hos rotter i fravær av maternal toksitet ved en eksponering (AUC) estimert til to ganger høyere enn hos mennesker ved 60 mg. Det var ingen evidens for embryoføtal toksitet hos kaniner ved 3 ganger høyere dose enn den maksimale anbefalte dose til mennesker (MRHD) på 60 mg, basert på kroppsoverflate. Embryoføtal toksitet ble observert hos kaniner ved fravær av

maternal toksisitet ved doser $\geq 6,5$ ganger høyere enn MRHD. Hos ildere var lomitapid både maternalt toksisk og teratogent ved doser under MRHD.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kapselinnhold

Stivelse, pregelatinisert (mais)
Natriumstivelseglykolat (Type A)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Laktosemonohydrat
Silika, vannfri kolloidal
Magnesiumstearat

Kapselskall

Lojuxta 5 mg, 10 mg harde kapsler

Gelatin
Titandioksid (E171)
Rødt jernoksid (E 172)

Lojuxta 20 mg harde kapsler

Gelatin
Titandioksid (E171)

Lojuxta 30 mg harde kapsler

Gelatin
Titandioksid (E171)
Rødt jernoksid (E 172)
Gult jernoksid (E172)

Lojuxta 40 mg, 60 mg harde kapsler

Gelatin
Titandioksid (E171)
Gult jernoksid (E172)

Trykkfarge

Skjellakk
Svart jernoksid (E172)
Propylenglykol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevar flasken godt lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flaske av polyetylen med høy tetthet (HDPE) utstyrt med en polyester/aluminiumsfolie/kartong induksjonsforsegling og skrulokk av polypropylen.

Pakningsstørrelser:
28 kapsler

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. juli 2013
Dato for siste fornyelse: 26. mai 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT
GRUNNLAG**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal, før lansering, utarbeide en opplæringspakke rettet mot alle leger som kan forventes å forskrive/bruke lomitapid.

Opplæringspakken til leger bør inneholde:

- Preparatomtale
- Forskriverveiledning
- Pasientbrosjyrer
- Pasientkort

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sammen med den ansvarlige myndighet i hvert medlemsland bestemme opplæringsmateriellets innhold og format, samt en kommunikasjonsplan, før produktet distribueres innenfor det enkelte territorium.

Forskriverveiledningen skal inneholde følgende nøkkelpunkter:

Riktig pasientutvalg

- Behandling med Lojuxta bør igangsettes og overvåkes av lege med erfaring i behandling av lipidforstyrrelser;
- Lojuxta var teratogent i ikke-kliniske studier, og kvinner som kan bli gravide må være ikke-gravide og bruke effektiv prevensjon før behandling igangsettes.

Gastrointestinale (GI) bivirkninger

- Informasjon om uønskede bivirkninger, herunder diaré, kvalme, flatulens, magesmerter eller ubehag, abdominal distensjon, oppkast, dyspepsi, oppstøt og nedsatt appetitt;
- Kontraindikasjoner for bruk hos pasienter med kjent kraftig eller kronisk tarmsykdom, som for eksempel inflammatorisk tarmsykdom eller malabsorpsjon;
- Veiledning om regelmessig økning i Lojuxta-dose for å forbedre tolerabilitet for legemidlet;
- Veiledning til pasienter om:
 - Behovet for å følge en fettfattig diett (dvs. Pasienten må følge en diett hvor mindre enn 20 % av energiinntaket kommer fra fett);
 - Tidspunktet for inntak av medisinen (Lojuxta bør tas på tom mage, minst 2 timer etter kveldsmåltidet);
 - Behovet for daglig kosttilskudd (dvs. 400 IE vitamin E, omtrent 200 mg linolsyre, 110 mg eikosapentaensyre (EPA), 210 mg alfa-linolensyre (ALA) og 80 mg dokosaheksaensyre (DHA) per dag);

Leverrelaterte hendelser forbundet med forhøyede aminotransferaser og progressiv leversykdom

- Informasjon om kontraindikasjon hos pasienter med moderat eller alvorlig, eksisterende nedsatt leverfunksjon / leversykdom, inkludert pasienter med vedvarende unormale leverfunksjonsprøver som ikke kan forklares;
- Informasjon om kliniske funn (dvs. Økning av leverenzymmer og steatose) hos pasienter som ble behandlet med Lojuxta i utviklingsfasen;
- Veiledning om å utvise forsiktighet hvis Lojuxta brukes samtidig med andre levertoksiske legemidler og vurdere hyppigere kontroll av leverrelaterte tester;
- Veiledning til pasienter om risikoen ved samtidig inntak av alkohol;
- Veiledning om overvåkning av leverfunksjon (måle leverenzymmer og total bilirubin) før og under behandling med Lojuxta og regelmessig screening for å oppdage eventuell steatohepatitt og leverfibrose, samt spesifikke detaljer fra screening-testene ved baseline og årlig som følger:
 - Avbildning med tanke på vevselastisitet, f.eks. Fibroscan, ARFI (acoustic radiation force impulse) eller kjernemagnetisk (MR) elastografi;
 - Måling av biomarkører og/eller scoringmetoder. Dette bør inkludere minst en markør fra hver av følgende kategorier:
 - gamma-GT, serumalbumin (leverskade);
 - høysensitivt C-reaktivt protein (hs-CRP), erytrocytt sedimentasjonsrate (ESR), CK-18 Fragment, NashTest (leverbetennelse);
 - ELF-panel (Enhanced Liver Fibrosis) Fibrometer, ASAT/ALAT-forhold, Fib-4 score, Fibrotest (leverfibrose).

Bruk hos kvinner som kan bli gravide

- Informasjon om at lomitapid var teratogent i ikke-kliniske studier og er kontraindisert for kvinner som er eller kan bli gravide. Hvis graviditet forekommer, må pasientene få veiledning og bør henvises til en spesialist innen teratologi;
- Før behandling igangsettes hos kvinner som kan bli gravide:
 - Må det bekreftes at pasienten ikke er gravid;
 - Bør pasienten informeres om effektive prevensjonsmetoder og sikker prevensjon må tas i bruk;
- Pasienter som bruker orale antikonseptiva bør informeres om mulig manglende effekt på grunn av diaré eller oppkast, og om at det er behov for ytterligere prevensjon i 7 dager etter at symptomene opphører.
- Pasienten må umiddelbart kontakte legen sin ved mistanke om graviditet.

Legemiddelinteraksjoner

- Informasjon om interaksjon med CYP3A4-hemmere og -induktorer, kumarin-antikoagulanter, statiner, P-gp-substrater, orale prevensjonsmidler, gallesyre-sequestranter og grapefruktjuice;
- Det er viktig at pasienten tar kosttilskudd med fettsyrer og fettløselige vitaminer;
- Det er viktig at pasienten følger dette regimet, og dette bør kontrolleres ved jevnlig avtaler hvor viktigheten av dette understrekes.

Opplæringsmateriell for pasienter

Informasjon om at opplæringsmaterialet for pasienter som er inkludert i forskriverpakken, kan benyttes til pasientveiledning.

Alle pasienter skal få en kopi av pasientbrosjyren og pasientkortet med en gang behandling med Lojuxta påbegynnes.

Det er viktig å informere pasientene om at de alltid må bære pasientkortet på seg og vise det til alle leger som behandler dem.

Globalt observasjonsregister for evaluering av lomitapid (LOWER – *Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry*)

Det skal gis informasjon om dette globale registerets eksistens og viktighet, og om at målet med registeret er å systematisk samle inn informasjon om sikkerhet og effekt i forbindelse med pasienter behandlet med lomitapid.

Forskrivere anmodes om å registrere alle pasienter som behandles med Lojuxta i det globale registeret.

Pasientbrosjyre

Pasientbrosjyren skal inneholde følgende nøkkelpunkter:

- Pasienten må ikke bruke Lojuxta dersom han eller hun har leverproblemer eller unormale levertester som ikke kan forklares;
- Informasjon om at lomitapid kan forårsake leverproblemer;
- Informasjon om at det er viktig å informere legen sin dersom man tidligere har hatt noen form for leverproblemer;
- Informasjon om at det er viktig å informere legen sin om alle andre medisiner man tar – pasienten må utvise forsiktighet dersom andre legemidler som kan forårsake leverproblemer inntas samtidig;
- Symptomer på leversykdom som pasienten må informere lege om;
- En beskrivelse av hva slags tester som er påkrevd (avbildning og blod) for å kontrollere leverfunksjonen samt informasjon om hvor viktig det er å utføre disse regelmessig;
- Informasjon om at lomitapid var teratogent i ikke-kliniske studier og ikke må brukes ved graviditet eller av pasienter som forsøker å bli gravide;
- Kvinner som kan bli gravide bør bruke sikker prevensjon og må informere legen sin umiddelbart dersom de mistenker at de kan være gravide;

- Lojuxta kan forårsake diaré og oppkast, og pasienter som bruker orale antikonseptiva må sørge for ytterligere prevensjon i 7 dager etter at symptomene har opphørt;
- Informasjon om interaksjon med CYP3A4-hemmere og -induktorer, kumarin-antikoagulanter, statiner, P-gp-substrater, orale prevensjonsmidler, gallesyre-sequestranter;
- Bruk av alkohol må unngås;
- Grapefruktjuice må ikke drikkes;
- Det er viktig at pasienten tar kosttilskudd med fettsyrer og fettløselige vitaminer (vitamin E);
- Informasjon om hvor viktig det er å følge en fettfattig diett (en diett hvor mindre enn 20 % av energien kommer fra fett);
- Informasjon om at Lojuxta skal tas ved leggetid, med vann og uten mat, minst 2 timer etter kveldsmåltidet;
- Informasjon om Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry, et globalt register som er svært viktig og hvis mål er å systematisk samle inn informasjon om sikkerhet og effekt i forbindelse med pasienter behandlet med lomitapid.

Pasientkort

Hensikten med pasientkortet er å informere helsepersonell om potensielle interaksjoner med andre legemidler før det forskrives ytterligere legemidler. Pasientene vil få beskjed om å bære dette kortet med seg, og å vise det til alle leger som behandler dem.

Kortet skal gi informasjon om interaksjoner med:

- CYP 3A4-hemmere
- CYP 3A4-induktorer
- kumarin-antikoagulanter
- statiner
- P-gp-substrater
- østrogenbaserte prevensjonsmidler som tas oralt

• Forpliktelser til å utføre tiltak etter autorisasjon

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Ikke-intervensjonsstudier av effekt etter markedsføring (PAES): For å kunne evaluere effekten av lomitapidbehandling på alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE), skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre og innlevere resultatene av en multisenter, langsiktig, åpen, retrospektiv og prospektiv observasjonsstudie i EU med pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi.	30. juni 2027

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjennelse gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
LOWER-registret – langsiktig, prospektiv observasjonsstudie for å systematisk samle inn informasjon om sikkerhet og effekt i forbindelse med pasienter behandlet med lomitapid og for å evaluere forekomst og utfall av graviditet hos kvinner som kan bli gravide og behandles med lomitapid, og som velger å fortsette graviditeten etter råd fra en spesialist innen teratologi. Søkeren skal etablere en langsiktig, prospektiv observasjonsstudie for å systematisk samle inn informasjon om sikkerhet og effekt i forbindelse med pasienter behandlet med lomitapid. Målene med studien er: • Å evaluere forekomsten av følgende bivirkninger hos pasienter som behandles med lomitapid: ○ Leverrelaterte hendelser ○ Gastrointestinale reaksjoner ○ Kreft i tynntarm, lever, bukspyttkjertel samt kolorektal kreft. ○ Hendelser forbundet med koagulopati ○ Alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE) ○ Død, inkludert dødsårsak • Å evaluere forekomst og utfall av graviditet hos kvinner som kan bli gravide og behandles med lomitapid, og som velger å fortsette graviditeten etter råd fra en spesialist innen teratologi. Utfallet av primær interesse er store medfødte misdannelser. • Å evaluere lomitapids langsiktige effekt i å opprettholde kontroll over serumlipidnivåer i klinisk praksis. • Å evaluere om forskrivere av lomitapid følger anbefalingene ifm. Screening og overvåkning som spesifisert i produktinformasjonen og opplæringsmaterialet.	Det skal leveres inn en årlig rapport til årlig revurdering

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
ESKE OG FLASKE (5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg og 60 mg)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lojuxta 5 mg harde kapsler
Lojuxta 10 mg harde kapsler
Lojuxta 20 mg harde kapsler
Lojuxta 30 mg harde kapsler
Lojuxta 40 mg harde kapsler
Lojuxta 60 mg harde kapsler
lomitapid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder lomitapidmesilat tilsvarende 5 mg lomitapid.
Hver harde kapsel inneholder lomitapidmesilat tilsvarende 10 mg lomitapid
Hver harde kapsel inneholder lomitapidmesilat tilsvarende 20 mg lomitapid
Hver harde kapsel inneholder lomitapidmesilat tilsvarende 30 mg lomitapid
Hver harde kapsel inneholder lomitapidmesilat tilsvarende 40 mg lomitapid
Hver harde kapsel inneholder lomitapidmesilat tilsvarende 60 mg lomitapid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Harde kapsler
28 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevar flasken godt lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/851/001
EU/1/13/851/002
EU/1/13/851/003
EU/1/13/851/004
EU/1/13/851/005
EU/1/13/851/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING**

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

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

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: informasjon til brukeren

Lojuxta 5 mg harde kapsler
Lojuxta 10 mg harde kapsler
Lojuxta 20 mg harde kapsler
lomitapid

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Lojuxta er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Lojuxta
3. Hvordan du bruker Lojuxta
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Lojuxta
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Lojuxta er og hva det brukes mot

Lojuxta inneholder virkestoffet lomitapid. Lomitapid er et «lipidsenkende middel» som virker ved å blokkere aktiviteten til «mikrosomalt triglyserid-transportprotein». Dette proteinet finnes i leveren og tarmcellene, hvor det er involvert i samling av fettstoffer til store partikler som deretter opptas i blodstrømmen. Ved å blokkere dette proteinet reduserer legemidlet nivået av fett og kolesterol (lipider) i blodet.

Lojuxta brukes for å behandle voksne pasienter med svært høyt kolesterolnivå som skyldes en arvelig tilstand (homozygot familiær hyperkolesterolemi eller HoFH). Tilstanden kan arves fra både far og mor, som også har arvet et høyt kolesterolnivå fra sine foreldre. Pasientens nivå av det «dårlige» kolesterolet blir svært høyt fra ung alder. Det «dårlige» kolesterolet kan føre til hjerteinfarkt, slag eller andre hendelser i ung alder. Lojuxta brukes sammen med en fettfattig diett og andre lipidsenkende behandlinger for å redusere kolesterolnivåene.

Lojuxta kan redusere blodnivået av:

- lipoprotein med lav tetthet (LDL-kolesterol eller «dårlig» kolesterol)
- totalkolesterol
- apolipoprotein-B, et protein som frakter «dårlig kolesterol» i blodet
- triglyserider (fett som fraktes i blodet)

2. Hva du må vite før du bruker Lojuxta

Bruk ikke Lojuxta:

- dersom du er allergisk overfor lomitapid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har leverproblemer eller unormale levertester som ikke kan forklares

- dersom du har tarmproblemer eller ikke kan absorbere mat fra tarmen
- dersom du bruker mer enn 40 mg simvastatin daglig (et annet legemiddel som senker kolesterolnivået, se avsnittet «Andre legemidler og Lojuxta»)
- dersom du tar noen av disse legemidlene som har innvirkning på hvordan lomitapid brytes ned i kroppen:
 - itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol, posakonazol (mot soppinfeksjoner)
 - telitromycin, klaritromycin, erytromycin (mot bakterieinfeksjoner)
 - indinavir, nelfinavir, sakinavir, ritonavir (mot hiv-infeksjon)
 - diltiazem, verapamil (mot høyt blodtrykk eller angina), og dronedaron (for å regulere hjerterytmen)
- dersom du er gravid, prøver å bli gravid eller tror du kan være gravid (se avsnitt 2 «Graviditet og amming»)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Lojuxta dersom du har hatt leverproblemer, inkludert leverproblemer mens du brukte andre legemidler.

- Disse kapslene kan forårsake bivirkninger som også kan være symptomer på leverproblemer. Disse bivirkningene er listet i avsnitt 4, og du må **informere legen din umiddelbart** dersom du opplever noen av disse tegnene og symptomene, siden de kan skyldes leverskade. Dersom dosen din økes, vil legen din vil ta en blodprøve for å undersøke leveren din før du starter med disse kapslene, og regelmessig under behandlingen. Disse blodprøvene hjelper legen din med å justere dosen din. Dersom prøvene dine tyder på leverproblemer, kan det hende at legen din bestemmer seg for å redusere dosen eller stanse behandlingen.

Du kan i noen tilfeller oppleve væsketap/dehydrering, f.eks. ved oppkast, kvalme og diaré. Det er viktig å unngå dehydrering ved å drikke rikelig med væske (se avsnitt 4).

Barn og ungdom

Det er ikke utført studier med barn og ungdom under 18 år. Bruk av dette legemidlet hos barn og ungdom er derfor ikke anbefalt.

Andre legemidler og Lojuxta

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Andre legemidler kan påvirke måten Lojuxta virker på. Bruk ikke noen av de følgende legemidler sammen med Lojuxta:

- visse legemidler mot bakterieinfeksjon, soppinfeksjon eller hiv-infeksjon (se avsnitt 2 «Bruk ikke Lojuxta»)
- visse legemidler mot høyt blodtrykk, angina eller for å regulere hjerterytmen (se avsnitt 2 «Bruk ikke Lojuxta»)

Du må også informere legen din eller apoteket dersom du bruker noen av de følgende legemidlene, siden det kan være nødvendig å endre Lojuxta-dosen:

- legemidler som reduserer kolesterolnivået (f.eks. atorvastatin)
- kombinerte prevensjonsmidler som tas gjennom munnen (oralt) (f.eks. etinyløstradiol, norgestimat)
- glukokortikoider (f.eks. beklometason, prednisolon) steroid-legemidler mot betennelse (inflammasjon), ved tilstander som for eksempel alvorlig astma, artritt
- legemidler mot kreft (f.eks. bikalutamid, lapatinib, metotreksat, nilotinib, pazopanib, tamoksifen) eller kvalme/oppkast i forbindelse med kreftbehandling (f.eks. fosaprepitant)
- legemidler som svekker immunsystemet (f.eks. ciklosporin, takrolimus)

- legemidler mot bakterieinfeksjon eller soppinfeksjon (f.eks. nafcillin, azitromycin, roksitromycin, klotrimazol)
- legemidler for behandling og forebygging av blodpropp (f.eks. cilostazol, tikagrelor)
- legemidler mot angina – brystmerter forårsaket av hjerte problemer (f.eks. ranolazin)
- legemidler som senker blodtrykket (f.eks. amlodipin, lacidipin)
- legemidler for å regulere hjerterytmen (f.eks. amiodaron)
- legemidler mot epilepsi (f.eks. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin)
- legemidler mot diabetes (f.eks. pioglitazon, linagliptin)
- legemidler mot tuberkulose (f.eks. isoniazid, rifampicin)
- tetracyklin-antibiotika mot infeksjoner som urinveisinfeksjon
- legemidler mot angstlidelser og depresjon (f.eks. alprazolam, fluoksetin, fluvoksamin)
- antacida (f.eks. ranitidin, cimetidin)
- aminoglutetimid – et legemiddel mot Cushings syndrom
- legemidler mot alvorlig akne (f.eks. isotretinoin)
- paracetamol – mot smerter
- legemiddel mot cystisk fibrose (f.eks. ivakaftor)
- legemidler mot urininkontinens (f.eks. propiverin)
- legemidler mot lavt nivå av natrium i blodet (f.eks. tolvaptan)
- legemidler mot søvnighet på dagtid (f.eks. modafinil)
- noen urtemidler:
 - johannesurt (mot depresjon)
 - ginkgo (for å bedre hukommelsen)
 - kanadisk gulsymre/hydrastinrot (mot inflammasjon og infeksjon)

Lojuxta kan påvirke måten andre legemidler virker på. Informer lege eller apotek dersom du tar noen av de følgende legemidler:

- prevensjonsmidler som tas gjennom munnen (oralt) (se avsnitt 2 «Graviditet og amming»)
- andre kolesterolsenkende legemidler, som:
 - statiner som simvastatin. Risikoen for leverskade øker når dette legemidlet brukes samtidig med statiner. Verking og smerter i muskler (myalgi) eller muskelsvakhet (myopati) kan også forekomme **Kontakt legen din umiddelbart dersom du opplever uforklarlig verking og smerter, ømhet eller svakhet i muskler.** Du bør ikke ta mer enn 40 mg simvastatin når du bruker Lojuxta (se avsnitt 2 «Bruk ikke Lojuxta»)
- kumarin-antikoagulanter som gjør blodet tynnere (f.eks. warfarin)
- legemidler mot kreft (f.eks. everolimus, imatinib, lapatinib, nilotinib, topotekan)
- legemidler som svekker immunsystemet (f.eks. sirolimus)
- legemidler mot hiv (f.eks. maraviroc)
- legemidler for behandling og forebygging av blodpropp (f.eks. dabigatraneteksilat)
- legemidler mot angina – brystmerter forårsaket av hjerte problemer (f.eks. ranolazin)
- legemidler som senker blodtrykket (f.eks. talinolol, aliskiren, ambrisentan)
- legemidler for å regulere hjerterytmen (f.eks. digitoksin)
- legemidler mot diabetes (f.eks. saksagliptin, sitagliptin)
- legemidler mot urinsyregikt (f.eks. kolkisin)
- legemidler mot lavt natriumnivå i blodet (f.eks. tolvaptan)
- antihistaminer mot høyfeber (f.eks. feksofenadin)

Inntak av Lojuxta sammen med mat, drikke og alkohol

- Drikk ikke noen type grapefruktjuice.
- Bruk av alkohol under Lojuxta-behandling er ikke anbefalt.
- Det kan være nødvendig å justere Lojuxta-dosen din dersom du inntar peppermynteolje eller pomerans.
- For å minske risikoen for mageproblemer, må du følge en fettfattig diett mens du bruker dette legemidlet. En klinisk ernæringsfysiolog kan lære deg hva du kan spise mens du bruker Lojuxta.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid, eller planlegger å bli gravid. Det er en mulighet for at det kan skade fosteret. Dersom du blir gravid mens du bruker dette legemidlet, må du kontakte legen din umiddelbart og slutte å ta kapslene.

Graviditet

- Før behandlingen starter, bør du få bekreftet at du ikke er gravid, og du bør bruke sikker prevensjon, slik legen din har tilråddet. Dersom du bruker p-piller og har diaré eller oppkast i mer enn 2 dager, må du bruke en alternativ prevensjonsmetode (f.eks. kondomer, pessari) i 7 dager etter at symptomene har opphørt.
- Dersom du etter at behandlingen med Lojuxta er startet, finner ut at du gjerne vil bli gravid, må du informere legen din, siden det vil være nødvendig å endre behandlingen din.

Amming

- Det er ikke kjent hvorvidt Lojuxta utskilles i morsmelk. Informer legen din dersom du ammer eller planlegger å amme. Det kan hende at legen din vil råde deg til å slutte med Lojuxta eller slutte å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Behandlingen kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Dersom du føler deg svimmel under behandlingen, skal du ikke kjøre eller bruke maskiner før du føler deg bedre.

Lojuxta inneholder laktose og natrium

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor (ikke tåler) noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Lojuxta

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Disse kapslene bør gis til deg av en lege som har erfaring i behandling av lipidforstyrrelser. Legen vil undersøke deg jevnlig.

Anbefalt startdose er én 5 mg kapsel daglig. Legen din kan øke dosen din langsomt over tid, opp til maksimalt 60 mg daglig. Legen din vil fortelle deg:

- hvilken dose du skal ta og hvor lenge.
- når du skal øke eller redusere dosen.

Du må ikke endre dosen på egenhånd.

- Ta dette legemidlet én gang daglig (ved sengetid) med et glass vann og minst 2 timer etter kveldsmat (se avsnitt 2 «Inntak av Lojuxta sammen med mat, drikke og alkohol»).
- Ta ikke dette legemidlet sammen med mat, siden det kan forårsake mageproblemer (se avsnitt 2 «Inntak av Lojuxta sammen med mat, drikke og alkohol»).
- Dersom du tar et annet legemiddel som reduserer kolesterolnivået ved å binde gallesyre, som kolesevelam eller kolestyramin, skal det gallesyrebindende legemidlet tas minst **4 timer før eller 4 timer etter** Lojuxta.

På grunn av mulighetene for interaksjoner med andre medisiner kan legen din endre tidspunkt for når du skal ta medisinen din. Legen din kan også redusere dosen av Lojuxta. Informer legen din om enhver endring i medisinen du tar.

Du må også ta kosttilskudd med vitamin E og essensielle fettsyrer (omega-3 og omega-6) hver dag mens du bruker dette legemidlet. Den vanlige dosen er oppgitt nedenfor. Spør legen din, eller en klinisk ernæringsfysiolog, om hvor du kan få tak i disse kosttilskuddene. Se avsnitt 2 «Inntak av Lojuxta sammen med mat, drikke og alkohol».

Daglig mengde	
Vitamin E	400 IE*
Omega-3	Omtrent
EPA	110 mg*
DHA	80 mg
ALA	210 mg
Omega-6	
Linolensyre	200 mg

* IE – internasjonale enheter, mg - milligram

Dersom du tar for mye av Lojuxta

Kontakt lege eller apotek umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Lojuxta

Bare ta vanlig dose til vanlig tid neste dag. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Lojuxta

Dersom du slutter å ta dette legemidlet, kan kolesterolnivået øke igjen. Du bør kontakte legen din før du slutter å bruke dette legemidlet.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger:

- Unormale blodtester av leverfunksjon er vanlig (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer). Tegnene og symptomene på leverproblemer omfatter:
 - kvalme
 - oppkast
 - magesmerter
 - verking og smerter i muskler
 - feber
 - gulfarging av huden eller det hvite i øynene
 - trettere enn vanlig
 - følelse av å ha influensa

Informér legen din umiddelbart dersom du har noen av disse symptomene, siden det kan hende at legen vil bestemme seg for å stanse behandlingen.

Følgende bivirkninger har også forekommet:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- diaré
- kvalme og oppkast
- magesmerter, ubehag eller oppblåst mage
- nedsatt appetitt
- fordøyelsesbesvær

- tarmgass (luft i magen)
- forstoppelse
- vekttap

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- betennelse i magen og tarmene som forårsaker diaré og oppkast
- oppgulping
- raping
- følelse av ufullstendig tømming av tarmen, plutselig behov for å tømme tarmen
- blødning fra endetarmen eller blod i avføringen
- svimmelhet, hodepine, migrene
- tretthet, mangel på energi eller generell svakhet
- forstørret eller skadet lever eller fettlever
- blå rød misfarging av huden, faste kuler i huden, utslett, gule kuler i huden
- endret blodkoagulering ved tester
- endret resultat ved blodcelletelling
- redusert nivå av kalium, karoten, vitamin E, vitamin K i blodet
- muskelspasmer

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- influensa eller forkjølelse, feber, bihulebetennelse, hoste
- lavt antall røde blodceller (anemi)
- dehydrering (uttørring), munntørhet
- økt appetitt
- brennende følelse eller prikkling i huden
- hovne øyne
- sår eller sår flekker i svelget
- oppkast av blod
- tørr hud
- blemmer
- kraftig svetting
- smertefulle eller opphovnede ledd, smerter i hender eller føtter
- muskelsmerter
- blod eller proteiner i urinen
- brystmerter
- endret ganglag
- unormal lungefunksjonstest

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- hårtap (alopecia)
- muskelsmerter (myalgi)
- væsketap som kan forårsaken hodepine, munntørhet, svimmelhet, tretthet eller tap av bevissthet (dehydrering)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Lojuxta

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten eller esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevar flasken godt lukket for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Lojuxta

- Virkestoffet er lomitapid.
Lojuxta 5 mg: hver harde kapsel inneholder lomitapidmesilat tilsvarende 5 mg lomitapid.
Lojuxta 10 mg: hver harde kapsel inneholder lomitapidmesilat tilsvarende 10 mg lomitapide.
Lojuxta 20 mg: hver harde kapsel inneholder lomitapidmesilat tilsvarende 20 mg lomitapid.
- Andre innholdsstoffer er: pregelatinisert stivelse, natriumstivelsesglykolerat (Type A), mikrokrySTALLinsk cellulose, laktosemonohydrat, kolloidal og vannfri silika og magnesiumstearat (se avsnitt 2 «Lojuxta inneholder laktose og natrium»).

Kapselskall:

- Kapselskallet for 5 mg og 10 mg kapsler inneholder gelatin, titandioksid (E171) og rødt jernoksid (E172).
- Kapselskallet for 20 mg kapsler inneholder gelatin og titandioksid (E171).
- Alle kapsler er påtrykket spiselig, svart trykkfarge.

Hvordan Lojuxta ser ut og innholdet i pakningen

- Lojuxta 5 mg er en hard kapsel med oransje topp og oransje bunn som har «5 mg» trykket på bunnen og «A733» trykket på toppen i svart trykkfarge.
- Lojuxta 10 mg er en hard kapsel med oransje topp og hvit bunn som har «10 mg» trykket på bunnen og «A733» trykket på toppen i svart trykkfarge.
- Lojuxta 20 mg er en hard kapsel med hvit topp og hvit bunn som har «20 mg» trykket på bunnen og «A733» trykket på toppen i svart trykkfarge.

Pakningsstørrelser:

28 kapsler

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva

ExCEEEd Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Czech republic

Tel.: +370 661 663 99

pv.global@exceedorphan.com

България

ExCEEEd Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Czech republic

Тел.: +359 888 918 090

pv.global@exceedorphan.com

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Česká republika

ExCEEEd Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Czech republic

Tel: +420 724 321 774

pv.global@exceedorphan.com

Magyarország

ExCEEEd Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Czech republic

Tel.: +36 20 399 4269

pv.global@exceedorphan.com

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf.: + 46 8 753 35 20

Malta

Amryt Pharmaceuticals DAC

Tel: +44 1604 549952

medinfo@amrytpharma.com

Deutschland

Chiesi GmbH

Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: + 31 88 501 64 00

Eesti

ExCEEEd Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Czech republic

Tel.: +370 661 663 99

pv.global@exceedorphan.com

Norge

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Amryt Pharmaceuticals DAC

Τηλ: +800 44 474447

Τηλ: +44 1604 549952

medinfo@amrytpharma.com

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

España

Chiesi España, S.A.U.

Tel: + 34 93 494 8000

Polska

ExCEEEd Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Czech republic

Tel.: +48 502 188 023

pv.global@exceedorphan.com

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Latvija

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av at sykdommen forekommer svært sjeldent. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet, og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: informasjon til brukeren

Lojuxta 30 mg harde kapsler

Lojuxta 40 mg harde kapsler

Lojuxta 60 mg harde kapsler

lomitapid

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Lojuxta er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Lojuxta
3. Hvordan du bruker Lojuxta
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Lojuxta
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Lojuxta er og hva det brukes mot

Lojuxta inneholder virkestoffet lomitapid. Lomitapid er et «lipidsenkende middel» som virker ved å blokkere aktiviteten til «mikrosomalt triglyserid-transportprotein». Dette proteinet finnes i leveren og tarmcellene, hvor det er involvert i samling av fettstoffer til store partikler som deretter opptas i blodstrømmen. Ved å blokkere dette proteinet reduserer legemidlet nivået av fett og kolesterol (lipider) i blodet.

Lojuxta brukes for å behandle voksne pasienter med svært høyt kolesterolnivå som skyldes en arvelig tilstand (homozygot familiær hyperkolesterolemi eller HoFH). Tilstanden kan arves fra både far og mor, som også har arvet et høyt kolesterolnivå fra sine foreldre. Pasientens nivå av det «dårlige» kolesterolet blir svært høyt fra ung alder. Det «dårlige» kolesterolet kan føre til hjerteinfarkt, slag eller andre hendelser i ung alder. Lojuxta brukes sammen med en fettfattig diett og andre lipidsenkende behandlinger for å redusere kolesterolnivåene.

Lojuxta kan redusere blodnivået av:

- lipoprotein med lav tetthet (LDL-kolesterol eller «dårlig» kolesterol)
- totalkolesterol
- apolipoprotein-B, et protein som frakter «dårlig kolesterol» i blodet
- triglyserider (fett som fraktes i blodet)

2. Hva du må vite før du bruker Lojuxta

Bruk ikke Lojuxta:

- dersom du er allergisk overfor lomitapid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

- dersom du har leverproblemer eller unormale levertester som ikke kan forklares
- dersom du har tarmproblemer eller ikke kan absorbere mat fra tarmen
- dersom du bruker mer enn 40 mg simvastatin daglig (et annet legemiddel som senker kolesterolnivået, se avsnitt 2 «Andre legemidler og Lojuxta»).
- dersom du tar noen av disse legemidlene som har innvirkning på hvordan lomitapid brytes ned i kroppen:
 - itraconazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol, posakonazol (mot soppinfeksjoner)
 - telitromycin, klaritromycin, erytromycin (mot bakterieinfeksjoner)
 - indinavir, nelfinavir, sakinavir, ritonavir (mot HIV infeksjon)
 - diltiazem, verapamil (mot høyt blodtrykk eller angina), og dronedaron (for å regulere hjerterytmen)
- dersom du er gravid, prøver å bli gravid eller tror du kan være gravid (se avsnitt 2 «Graviditet og amming»).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Lojuxta dersom du har hatt leverproblemer, inkludert leverproblemer mens du brukte andre legemidler.

- Disse kapslene kan forårsake bivirkninger som også kan være symptomer på leverproblemer. Disse bivirkningene er listet i avsnitt 4, og du må **informere legen din umiddelbart** dersom du opplever noen av disse tegnene og symptomene, siden de kan skyldes leverskade. Dersom dosen din økes, vil legen din vil ta en blodprøve for å undersøke leveren din før du starter med disse kapslene, og regelmessig under behandlingen. Disse blodprøvene hjelper legen din med å justere dosen din. Dersom prøvene dine tyder på leverproblemer, kan det hende at legen din bestemmer seg for å redusere dosen eller stanse behandlingen.

Du kan i noen tilfeller oppleve væsketap/dehydrering, f.eks. ved oppkast, kvalme og diaré. Det er viktig å unngå dehydrering ved å drikke rikelig med væske (se avsnitt 4).

Barn og ungdom

Det er ikke utført studier med barn og ungdom under 18 år. Bruk av dette legemidlet hos barn og ungdom er derfor ikke anbefalt.

Andre legemidler og Lojuxta

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Andre legemidler kan påvirke måten Lojuxta virker på. Bruk ikke noen av de følgende legemidler sammen med Lojuxta:

- visse legemidler mot bakterieinfeksjon, soppinfeksjon eller HIV-infeksjon (se avsnitt 2 «Bruk ikke Lojuxta»)
- visse legemidler mot høyt blodtrykk, angina eller for å regulere hjerterytmen (se avsnitt 2 «Bruk ikke Lojuxta»)

Du må også informere legen din eller apoteket dersom du bruker noen av de følgende legemidlene, siden det kan være nødvendig å endre Lojuxta-dosen:

- legemidler som reduserer kolesterolnivået (f.eks. atorvastatin)
- kombinerte prevensjonsmidler som tas gjennom munnen (oralt)(f.eks. etinyløstradiol, norgestimat)
- glukokortikoider (f.eks. beklometason, prednisolon) steroid-legemidler mot betennelse (inflammasjon), ved tilstander som for eksempel alvorlig astma, artritt
- legemidler mot kreft (f.eks. bicalutamid, lapatinib, metotreksat, nilotinib, pazopanib, tamoksifen) eller kvalme/oppkast i forbindelse med kreftbehandling (f.eks. fosaprepitant)
- legemidler som svekker immunsystemet (f.eks. ciklosporin, takrolimus)
- legemidler mot bakterieinfeksjon eller soppinfeksjon (f.eks. nafcillin, azitromycin, roksitromycin, klotrimazol)
- legemidler for behandling og forebygging av blodpropp (f.eks. cilostazol, tikagrelor)
- legemidler mot angina – brystsmerte forårsaket av hjerteproblemer (f.eks. ranolazin)
- legemidler som senker blodtrykket (f.eks. amlodipin, lacidipin)
- legemidler for å regulere hjerterytmen (f.eks. amiodaron)
- legemidler mot epilepsi (f.eks. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin)
- legemidler mot diabetes (f.eks. pioglitazon, linagliptin)
- legemidler mot tuberkulose (f.eks. isoniazid, rifampicin)
- tetracyklin-antibiotika mot infeksjoner som urinveisinfeksjon
- legemidler mot angstlidelser og depresjon (f.eks. alprazolam, fluoksetin, fluvoksamin)
- antacida (f.eks. ranitidin, cimetidin)
- aminoglutetimid – et legemiddel mot Cushings syndrom
- legemidler mot alvorlig akne (f.eks. isotretinoin)
- paracetamol – mot smerter
- legemiddel mot cystisk fibrose (f.eks. ivakaftor)
- legemidler mot urininkontinens (f.eks. propiverin)
- legemidler mot lavt nivå av natrium i blodet (f.eks. tolvaptan)
- legemidler mot søvnighet på dagtid (f.eks. modafinil)
- noen urtemidler:
 - johannesurt (mot depresjon)
 - ginkgo (for å bedre hukommelsen)
 - kanadisk gulsymre/hydrastinrot (mot inflammasjon og infeksjon)

Lojuxta kan påvirke måten andre legemidler virker på. Informer lege eller apotek dersom du tar noen av de følgende legemidler:

- prevensjonsmidler som tas gjennom munnen (oralt) (se avsnitt 2 «Graviditet og amming»)
- andre kolesterolsenkende legemidler, som:
 - statiner som simvastatin. Risikoen for leverskade øker når dette legemidlet brukes samtidig med statiner. Verking og smerter i muskler (myalgi) eller muskelsvakhhet (myopati) kan også forekomme **Kontakt legen din umiddelbart dersom du opplever uforklarlig verking og smerter, ømhet eller svakhhet i muskler.** Du bør ikke ta mer enn 40 mg simvastatin når du bruker Lojuxta (se avsnitt 2 «Bruk ikke Lojuxta»)
- kumarin-antikoagulanter som gjør blodet tynnere (f.eks. warfarin)
- legemidler mot kreft (f.eks. everolimus, imatinib, lapatinib, nilotinib, topotekan)
- legemidler som svekker immunsystemet (f.eks. sirolimus)
- legemidler mot HIV (f.eks. maraviroc)
- legemidler for behandling og forebygging av blodpropp (f.eks. dabigatraneteksilat)
- legemidler mot angina – brystsmerte forårsaket av hjerteproblemer (f.eks. ranolazin)
- legemidler som senker blodtrykket (f.eks. talinolol, aliskiren, ambrisentan)
- legemidler for å regulere hjerterytmen (f.eks. digitoksin)
- legemidler mot diabetes (f.eks. saksagliptin, sitagliptin)
- legemidler mot urinsyregikt (f.eks. kolkisin)
- legemidler mot lavt natriumnivå i blodet (f.eks. tolvaptan)

- antihistaminer mot høyfeber (f.eks. feksofenadin)

Inntak av Lojuxta sammen med mat, drikke og alkohol

- Drikk ikke noen type grapefruktjuice.
- Bruk av alkohol under Lojuxta-behandling er ikke anbefalt.
- Det kan være nødvendig å justere Lojuxta-dosen din dersom du inntar peppermynteolje eller pomerans.
- For å minske risikoen for mageproblemer, må du følge en fettfattig diett mens du bruker dette legemidlet. En klinisk ernæringsfysiolog kan lære deg hva du kan spise mens du bruker Lojuxta.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid, eller planlegger å bli gravid. Det er en mulighet for at det kan skade fosteret. Dersom du blir gravid mens du bruker dette legemidlet, må du kontakte legen din umiddelbart og slutte å ta kapslene.

Graviditet

- Før behandlingen starter, bør du få bekreftet at du ikke er gravid, og du bør bruke sikker prevensjon, slik legen din har tilråddet. Dersom du bruker p-piller og har diaré eller oppkast i mer enn 2 dager, må du bruke en alternativ prevensjonsmetode (f.eks. kondomer, pessar) i 7 dager etter at symptomene har opphørt.
- Dersom du etter at behandlingen med Lojuxta er startet, finner ut at du gjerne vil bli gravid, må du informere legen din, siden det vil være nødvendig å endre behandlingen din.

Amming

- Det er ikke kjent hvorvidt Lojuxta utskilles i morsmelk. Informer legen din dersom du ammer eller planlegger å amme. Det kan hende at legen din vil råde deg til å slutte med Lojuxta eller slutte å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Behandlingen kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Dersom du føler deg svimmel under behandlingen, skal du ikke kjøre eller bruke maskiner før du føler deg bedre.

Lojuxta inneholder laktose og natrium

Hvis legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor (ikke tåler) enkelte sukkertyper, bør du rådføre deg med legen før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Lojuxta

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Disse kapslene bør gis til deg av en lege som har erfaring i behandling av lipidforstyrrelser. Legen vil undersøke deg jevnlig.

Anbefalt startdose er én 5 mg kapsel daglig. Legen din kan øke dosen din langsomt over tid, opp til maksimalt 60 mg daglig. Legen din vil fortelle deg:

- hvilken dose du skal ta og hvor lenge.
- når du skal øke eller redusere dosen.

Du må ikke endre dosen på egenhånd.

- Ta dette legemidlet én gang daglig (ved sengetid) med et glass vann og minst 2 timer etter kveldsmat (se avsnitt 2 «Inntak av Lojuxta sammen med mat, drikke og alkohol»).

- Ta ikke dette legemidlet sammen med mat, siden det kan forårsake mageproblemer (se avsnitt 2 «Inntak av Lojuxta sammen med mat, drikke og alkohol»).
- Dersom du tar et annet legemiddel som reduserer kolesterolnivået ved å binde gallesyre, som kolesevelam eller kolestyramin, skal det gallesyrebindende legemidlet tas minst **4 timer før eller 4 timer etter** Lojuxta.

På grunn av mulighetene for interaksjoner med andre medisiner kan legen din endre tidspunkt for når du skal ta medisinen din. Legen din kan også redusere dosen av Lojuxta. Informer legen din om enhver endring i medisinene du tar.

Du må også ta kosttilskudd med vitamin E og essensielle fettsyrer (omega-3 og omega-6) hver dag mens du bruker dette legemidlet. Den vanlige dosen er oppgitt nedenfor. Spør legen din, eller en klinisk ernæringsfysiolog, om hvor du kan få tak i disse kosttilskuddene. Se avsnitt 2 «Inntak av Lojuxta sammen med mat, drikke og alkohol».

Daglig mengde	
Vitamin E	400 IE*
Omega-3	Omtrent
EPA	110 mg*
DHA	80 mg
ALA	210 mg
Omega-6	
Linolensyre	200 mg

* IE – internasjonale enheter, mg - milligram

Dersom du tar for mye av Lojuxta

Kontakt lege eller apotek umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Lojuxta

Bare ta vanlig dose til vanlig tid neste dag. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Lojuxta

Dersom du slutter å ta dette legemidlet, kan kolesterolnivået øke igjen. Du bør kontakte legen din før du slutter å bruke dette legemidlet.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger:

- Unormale blodtester av leverfunksjon er vanlig (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer). Tegnene og symptomene på leverproblemer omfatter:
 - kvalme
 - oppkast
 - magesmerter
 - verking og smerter i muskler
 - feber
 - gulfarging av huden eller det hvite i øynene
 - trettere enn vanlig
 - følelse av å ha influensa

Informér legen din umiddelbart dersom du har noen av disse symptomene, siden det kan hende at legen vil bestemme seg for å stanse behandlingen.

Følgende bivirkninger har også forekommet:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- diaré
- kvalme og oppkast
- magesmerter, ubehag eller oppblåst mage
- nedsatt appetitt
- fordøyelsesbesvær
- tarmgass (luft i magen)
- forstoppelse
- vekttap

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- betennelse i magen og tarmene som forårsaker diaré og oppkast
- oppgulping
- raping
- følelse av ufullstendig tømming av tarmen, plutselig behov for å tømme tarmen
- blødning fra endetarmen eller blod i avføringen
- svimmelhet, hodepine, migrene
- tretthet, mangel på energi eller generell svakhet
- forstørret eller skadet lever eller fettlever
- blårrød misfarging av huden, faste kuler i huden, utslett, gule kuler i huden
- endret blodkoagulering ved tester
- endret resultat ved blodcelletelling
- redusert nivå av kalium, karoten, vitamin E, vitamin K i blodet
- muskelspasmer

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- influensa eller forkjølelse, feber, bihulebetennelse, hoste
- lavt antall røde blodceller (anemi)
- dehydrering (uttørring), munntørrehet
- økt appetitt
- brennende følelse eller prikkling i huden
- hovne øyne
- sår eller såre flekker i svelget
- oppkast av blod
- tørr hud
- blemmer
- kraftig svetting
- smertefulle eller opphovnede ledd, smerter i hender eller føtter
- muskelsmerter
- blod eller proteiner i urinen
- brystmerter
- endret ganglag
- unormal lungefunksjonstest

Ikke kjent (hyppighet kan ikke fastslås ut ifra tilgjengelige data)

- hårtap (alopecia)
- muskelsmerter (myalgi)
- væsketap som kan forårsake hodepine, munntørrehet, svimmelhet, tretthet eller tap av bevissthet (dehydrering)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Lojuxta

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten eller esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevar flasken godt lukket for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Lojuxta

- Virkestoffet er lomitapid.
Lojuxta 30 mg: hver harde kapsel inneholder lomitapidmesilat tilsvarende 30 mg lomitapid.
Lojuxta 40 mg: hver harde kapsel inneholder lomitapidmesilat tilsvarende 40 mg lomitapide.
Lojuxta 60 mg: hver harde kapsel inneholder lomitapidmesilat tilsvarende 60 mg lomitapid.
- Andre innholdsstoffer er: pregelatinisert stivelse, natriumstivelsesglykolat (Type A), mikrokrySTALLinsk cellulose, laktosemonohydrat, kolloidal og vannfri silika og magnesiumstearat (se avsnitt 2 «Lojuxta inneholder laktose og natrium»).

Kapselskall:

- Kapselskallet for 30 mg kapsler inneholder gelatin, titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172) og gult jern oksid (E172).
- Kapselskallet for 40 mg kapsler inneholder gelatin, titandioksid (E171) og gult jernoksid (E172).
- Kapselskallet for 60 mg kapsler inneholder gelatin, titandioksid (E171) og gult jernoksid (E172).
- Alle kapsler er påtrykket spiselig, svart trykkfarge.

Hvordan Lojuxta ser ut og innholdet i pakningen

- Lojuxta 30 mg er en hard kapsel med oransje topp og gul bunn som har “30 mg” trykket på bunnen og “A733” trykket på toppen i svart trykkfarge.
- Lojuxta 40 mg er en hard kapsel med gul topp og hvit bunn som har “40 mg” trykket på bunnen og “A733” trykket på toppen i svart trykkfarge.
- Lojuxta 60 mg er en hard kapsel med gul topp og gul bunn som har “60 mg” trykket på bunnen og “A733” trykket på toppen i svart trykkfarge.

Pakningsstørrelser:

28 kapsler

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf.: + 46 8 753 35 20

Malta

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

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

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

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

Latvija

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av at sykdommen forekommer svært sjeldent. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet, og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu/>.