PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Lojuxta 5 mg trde kapsule
Lojuxta 10 mg trde kapsule
Lojuxta 20 mg trde kapsule
Lojuxta 30 mg trde kapsule
Lojuxta 40 mg trde kapsule
Lojuxta 60 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Lojuxta 5 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje lomitapidijev mesilat, v količini, ki ustreza 5 mg lomitapida.

Pomožne snovi z znanim učinkom
Ena trda kapsula vsebuje 70,12 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata) (glejte poglavje 4.4).

Lojuxta 10 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje lomitapidijev mesilat, v količini, ki ustreza 10 mg lomitapida.

Pomožne snovi z znanim učinkom
Ena trda kapsula vsebuje 140,23 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata) (glejte poglavje 4.4).

Lojuxta 20 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje lomitapidijev mesilat, v količini, ki ustreza 20 mg lomitapida.

Pomožne snovi z znanim učinkom
Ena trda kapsula vsebuje 129,89 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata) (glejte poglavje 4.4).

Lojuxta 30 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje lomitapidijev mesilat, v količini, ki ustreza 30 mg lomitapida.

Pomožne snovi z znanim učinkom
Ena trda kapsula vsebuje 194,84 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata) (glejte poglavje 4.4).

Lojuxta 40 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje lomitapidijev mesilat, v količini, ki ustreza 40 mg lomitapida.

Pomožne snovi z znanim učinkom
Ena trda kapsula vsebuje 259,79 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata) (glejte poglavje 4.4).

Lojuxta 60 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje lomitapidijev mesilat, v količini, ki ustreza 60 mg lomitapida.

Pomožne snovi z znanim učinkom
Ena trda kapsula vsebuje 389,68 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata) (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Lojuxta 5 mg trde kapsule

Kapsula je trda kapsula z oranžnim pokrovčkom/oranžnim telesom, velika 19,4 mm, s črnima oznakama „5 mg“ na telesu in „A733“ na pokrovčku.

Lojuxta 10 mg trde kapsule

Kapsula je trda kapsula z oranžnim pokrovčkom/belim telesom, velika 19,4 mm, s črnima oznakama „10 mg“ na telesu in „A733“ na pokrovčku.

Lojuxta 20 mg trde kapsule

Kapsula je trda kapsula z belim pokrovčkom/belim telesom, velika 19,4 mm, s črnima oznakama „20 mg“ na telesu in „A733“ na pokrovčku.

Lojuxta 30 mg trde kapsule

Kapsula je trda kapsula z oranžnim pokrovčkom/rumenim telesom, velika 21,6 mm, s črnima oznakama „30 mg“ na telesu in „A733“ na pokrovčku.

Lojuxta 40 mg trde kapsule

Kapsula je trda kapsula z rumenim pokrovčkom/belim telesom, velika 23,4 mm, s črnima oznakama „40 mg“ na telesu in „A733“ na pokrovčku.

Lojuxta 60 mg trde kapsule

Kapsula je trda kapsula z rumenim pokrovčkom/rumenim telesom, velika 23,4 mm, s črnima oznakama „60 mg“ na telesu in „A733“ na pokrovčku.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lojuxta je indicirano kot dodatno zdravljenje skupaj z dieto z malo maščobami in drugimi zdravili za zniževanje ravni lipidov z aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL – low density lipoprotein) ali brez nje pri odraslih bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo (HoFH – homozygous familial hypercholesterolaemia).

Kadar je mogoče, je treba HoFH potrditi z genetskimi preiskavami. Izključiti je treba druge oblike primarne hiperlipoproteinemije in sekundarne vzroke hiperholesterolemije (npr. nefrotski sindrom, hipotiroidizem).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Lojuxta mora uvesti in spremljati zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem lipidnih motenj.

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek je 5 mg enkrat na dan. Po 2 tednih se lahko odmerek glede na odziv holesterola LDL na podlagi sprejemljive varnosti ter tolerance poveča na 10 mg, potem pa v najmanj 4-tedenskih presledkih na 20 mg, 40 mg in največji priporočeni odmerek 60 mg (glejte poglavje 4.4).

Odmerek je treba večati postopoma, da se čim bolj zmanjša incidenca in resnost neželenih učinkov na prebavila ter povišanja ravni aminotransferaze.
Pojavnost in resnost neželenih učinkov na prebavila, povezanih z uporabo zdravila Lojuxta, se zmanjšata ob prehrani z majhnim vnosom maščob. Bolnikova prehrana mora vsebovati manj kot 20 % energije, pridobljene iz maščob, preden se uvede zdravljenje. Tako prehranjevanje je treba vzdrževati tudi med zdravljenjem. Bolnikom je treba omogočiti svetovanje glede prehrane.

Bolniki se morajo izogibati uživanju soka grenivke in alkohola (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Pri bolnikih na stabilnem vzdrževalnem odmerku zdravila Lojuxta, ki prejmejo atorvastatin:

- je treba odmerek zdravil zamakniti za 12 ur

ALI

- je treba odmerek zdravila Lojuxta zmanjšati za polovico. Bolniki na odmerku 5 mg morajo na odmerku 5 mg ostati.

Potem lahko razmislite o previdnem titriranju odmerka glede na odziv holesterola LDL in varnost/toleranco. Ko prekinete uporabo atorvastatina, je treba odmerek zdravila Lojuxta večati glede na odziv holesterola LDL in varnost/toleranco.

Pri bolnikih na stabilnem vzdrževalnem odmerku zdravila Lojuxta, ki prejmejo kateri koli drugi šibek zaviralec citokroma P450 (CYP) 3A4, je treba odmerek zdravil (zdravila Lojuxta in šibkega zaviralca CYP3A4) zamakniti za 12 ur. Pri sočasni uporabi šibkega zaviralca CYP3A4 in zdravila Lojuxta je potrebna posebna previdnost. Razmislite o omejitvi največjega odmerka zdravila Lojuxta glede na želeni odziv holesterola LDL.

Ker so v kliničnih študijah opazili znižanje ravni esencialnih maščobnih kislin in vitamina E, morajo bolniki med celotnim zdravljenjem z zdravilom Lojuxta jemati dnevne prehranske dodatke, ki zagotavljajo 400 i.e. vitamina E in približno 200 mg linolne kisline, 110 mg eikozapentaenojske kisline (EPA), 210 mg alfa-linolenske kisline (ALA) ter 80 mg dokozaheksaenojske kisline (DHA) na dan (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov

Starejša populacija
Pri bolnikih, starih 65 let ali več, so izkušnje z lomitapidom omejene, zato je pri teh bolnikih še zlasti potrebna previdnost.

Ker priporočeni režim odmerjanja vključuje začetek z nizkim odmerkom in previdno postopno povečevanje v skladu z toleranco posameznega bolnika, posebna priporočila za prilagajanje odmerka pri starejših bolnikih niso potrebna.

Okvara jeter
Lomitapid je kontraindiciran pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro, vključno z bolniki, ki imajo nepojasnjene, stalno nenormalne rezultate preiskav delovanja jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Pri bolnikih z blago jetrno okvaro (stadij A po Child-Pughu) odmerek ne sme preseči 40 mg na dan.

Ledvična okvara
Pri bolnikih z ledvično boleznijo v končnem stadiju, ki prejemajo dializo, odmerek ne sme preseči 40 mg na dan (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija
Varnost in učinkovitost lomitapida pri otrocih, starih do 18 let, nista bili dokazani, zato uporaba tega zdravila pri otrocih ni priporočljiva. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba

Zaužitje skupaj s hrano lahko poveča izpostavljenost lomitapidu. Zaužiti ga je treba na prazen želodec vsaj 2 uri po večernem obroku, saj lahko vsebnost maščob v nedavno zaužitem obroku neželeno učinkuje na gastrointestinalno toleranco (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- bolniki z zmerno ali hudo jetrno okvaro in bolniki z nepojasnjenimi, stalno nenormalnimi rezultati preiskav jetrnega delovanja(glejte poglavje 4.2);
- bolniki s potrjeno pomembno ali kronično črevesno boleznijo, kot je vnetna črevesna bolezen ali malabsorpcija;
- sočasna uporaba > 40 mg simvastatina (glejte poglavje 4.5);
- sočasna uporaba zdravila Lojuxta in močnih ali zmernih zaviralcev CYP3A4 (npr. antimikotiki, ki so derivati azola, kot so itrakonazol, flukonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, ketolidi, kot je telitromicin, zaviralci HIV-proteaze, blokatorji kalcijevih kanalčkov, kot sta diltiazem ter verapamil, in antiaritmik dronedaron (glejte poglavje 4.5));
- nosečnost (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Abnormalnosti jetrnih encimov

Lomitapid lahko poviša ravni jetrnih encimov alanin-aminotransferaze (ALT) ter aspartat-aminotransferaze (AST) in povzroči jetrno steatozo(glejte poglavje 5.1).Sočasnega ali poznejšega klinično pomembnega povečanja koncentracije bilirubina, mednarodnega umerjenega razmerja (INR – international normalized ratio) ali alkalne fosfataze v serumu ni bilo. Ni znano, v kolikšni meri jetrna steatoza, povezana z lomitapidom, vpliva na povišanje ravni aminotransferaze. Spremembe jetrnih encimov se lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem, vendar najpogosteje med povečevanjem odmerka.
Čeprav niso poročali o primerih jetrne disfunkcije (povišani ravni aminotransferaze skupaj s povečanjem vrednosti bilirubina ali INR) ali jetrni odpovedi, obstajajo pomisleki, da bi lahko lomitapid sprožil steatohepatitis, ki lahko v več letih napreduje v cirozo. Glede na velikost in trajanje kliničnih študij, ki podpirajo varnost in učinkovitost lomitapida pri homozigotni družinski hiperholesterolemiji (HoFH), ni verjetno, da bi ta neželeni učinek zaznali.

Spremljanje preiskav jetrnega delovanja

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Lojuxta izmerite ravni ALT, AST, alkalne fosfataze, celokupnega bilirubina, gama-glutamiltransferaze (gama-GT) in albumina v serumu. Zdravilo je kontraindicirano pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro in bolnikih z nepojasnjenimi, stalno nenormalnimi rezultati preiskav jetrnega delovanja. Če so izhodiščni rezultati jetrnih preiskav nenormalni, je treba o uvedbi zdravila razmisliti šele, ko stanje ustrezno razišče hepatolog in se izhodiščne nenormalnosti pojasnijo ali odpravijo.

V prvem letu je treba jetrne preiskave (vsaj ALT in AST) izvajati pred vsakim povečanjem odmerka ali enkrat na mesec, do česar pride prej. Po prvem letu je treba te preiskave opraviti vsaj na vsake 3 mesece in pred vsakim povečanjem odmerka. Odmerek zdravila Lojuxta je treba zmanjšati, če se opazi povišanje ravni aminotransferaze, in zdravljenje prekiniti, če je prisotno persistentno ali klinično pomembno povišanje (glejte preglednico 1).

Prilagajanje odmerka glede na povišane ravni jetrnih aminotransferaz

Preglednica 1 povzema priporočila za prilagajanje odmerka in spremljanje bolnikov, pri katerih med zdravljenjem z zdravilom Lojuxta pride do povišanih ravni aminotransferaze

Preglednica 1: Prilagajanje odmerka in spremljanje pri bolnikih s povišanimi ravnmi aminotransferaz

ALT ali AST	Priporočila za zdravljenje in spremljanje*
≥ 3-krat in < 5-krat zgornja meja normalne vrednosti (ULN – *Upper Limit of Normal*)	• Potrdite povišanje s ponovno meritvijo v roku enega tedna. • Če je povišanje potrjeno, zmanjšajte odmerek in izvedite dodatne jetrne preiskave, če jih še niste (kot so alkalna fosfataza, celokupni bilirubin in INR). • Preiskave ponavljajte vsak teden in prekinite odmerjanje, če so prisotni znaki nenormalnega jetrnega delovanja (povečana vrednost bilirubina ali INR), če se ravni aminotransferaze povišajo na 5-kratno vrednost ULN ali če ravni aminotransferaze ne padejo pod 3-kratno vrednost ULN v približno 4 tednih. Bolnike s persistentnim povišanjem ravni aminotransferaze na > 3-kratno vrednost ULN napotite k hepatologu, ki bo opravil nadaljnje preiskave. • Če želite ponovno uvesti zdravilo Lojuxta, ko ravni aminotransferaze padejo na < 3-kratno vrednost ULN, razmislite o zmanjšanju odmerka in pogosteje spremljajte rezultate jetrnih preiskav.
≥ 5-krat ULN	• Prekinite odmerjanje in izvedite dodatne jetrne preiskave, če jih še niste (kot so alkalna fosfataza, celokupni bilirubin in INR). Če ravni aminotransferaze v približno 4 tednih ne padejo pod 3-kratno vrednost ULN, bolnika napotite k hepatologu, ki bo opravil nadaljnje preiskave. • Če želite ponovno uvesti zdravilo Lojuxta, ko ravni aminotransferaze padejo na < 3-kratno vrednost ULN, zmanjšajte odmerek in pogosteje spremljajte jetrne preiskave.

* Priporočila temeljijo na vrednosti ULN, ki je približno 30–40 mednarodnih enot/l.

Če povišanje ravni aminotransferaze spremljajo klinični simptomi jetrne poškodbe (kot so navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu, povišana telesna temperatura, zlatenica, letargija, gripi podobni simptomi), povečanje vrednosti bilirubina na ≥ 2-kratno vrednost ULN ali aktivna jetrna bolezen, prekinite zdravljenje z zdravilom Lojuxta in bolnika napotite k hepatologu, ki bo opravil nadaljnje preiskave.

O ponovni uvedbi zdravljenja je treba razmisliti le v primeru, če so morebitne koristi večje od tveganj, povezanih z morebitno jetrno boleznijo.

Jetrna steatoza in tveganje napredujoče jetrne bolezni

Pri večini zdravljenih bolnikov se pojavi povečanje vsebnosti maščob v jetrih, kar je skladno z mehanizmom delovanja lomitapida. V odprti študiji 3. faze se je pri 18 od 23 bolnikov s HoFH razvila jetrna steatoza (maščoba v jetrih > 5,56 %), ki se meri z jedrsko magnetnoresonančno spektroskopijo (MRS) (glejte poglavje 5.1).Mediana absolutnega povečanja maščob v jetrih, ki se je merilo z MRS, je bila po 26 in 78 tednih zdravljenja 6 % v primerjavi z 1 % na izhodišču. Jetrna steatoza je dejavnik tveganja za napredujočo jetrno bolezen, vključno s steatohepatitisom in cirozo. Dolgotrajne posledice

jetrne steatoze, povezane z zdravljenjem z lomitapidom, niso znane. Klinični podatki kažejo, da je kopičenje maščob v jetrih reverzibilno po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Lojuxta, vendar ni znano, ali ima histološke posledice, predvsem po dolgotrajni uporabi.

Spremljanje dokazov za napredujočo jetrno bolezen

Redno presejanje za steatohepatitis/fibrozo je treba opravljati na izhodišču in potem enkrat na leto z uporabo naslednjih oblik slikanja in ocen bioloških označevalcev:

- slikanje za preverjanje elastičnosti tkiva, npr. Fibroscan, prehodna elastografija (ARFI) ali magnetnoresonančna (MR) elastografija;
- vrednost gama-GT in albumina v serumu za ugotavljanje morebitne jetrne okvare;
- vsaj en označevalec iz vsake od naslednjih kategorij:
    - C-reaktivni protein z veliko občutljivostjo (hs-CRP), hitrost sedimentacije eritrocitov (ESR), fragment citokeratina-18 (CK-18), preiskava za NASH (vnetje jeter);
    - izboljšana preiskava za jetrno fibrozo (ELF), Fibrometer, razmerje AST/ALT, rezultat Fib-4, Fibrotest (jetrna fibroza).

Izvedba teh preiskav in njihova interpretacija morata vključevati sodelovanje lečečega zdravnika ter hepatologa. Pri bolnikih z rezultati, ki kažejo na steatohepatitis ali fibrozo, je treba razmisliti o biopsiji jeter.

Če se pri bolniku steatohepatitis ali fibroza potrdi z biopsijo, je treba ponovno oceniti razmerje med tveganji ter koristmi in zdravljenje po potrebi prekiniti.

Dehidracija

V obdobju trženja zdravila so poročali o dehidraciji in hospitalizaciji bolnikov, zdravljenih z lomitapidom. Bolnike, ki se zdravijo z lomitapidom, je treba seznaniti z možnim tveganjem za dehidracijo v povezavi z gastrointestinalnimi neželenimi učinki in s previdnostnimi ukrepi za preprečitev izgube tekočine.

Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A4

Videti je, da je lomitapid občutljiv substrat za presnovo CYP3A4. Zaviralci CYP3A4 povečajo izpostavljenost lomitapidu, pri čemer močni zaviralci povečajo izpostavljenost za približno 27-krat. Sočasna uporaba zmernih ali močnih zaviralcev CYP3A4 in zdravila Lojuxta je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). V kliničnih študijah lomitapida se je pri enem bolniku s HoFH znatno povišala raven aminotransferaze (ALT 24-kratna vrednost ULN, AST 13-kratna vrednost ULN) v nekaj dneh po uvedbi močnega zaviralca CYP3A4, klaritromicina. Če se zdravljenju z zmernim ali močnim zaviralcem CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba med tem zdravljenjem prekiniti uporabo zdravila Lojuxta.

Pričakuje se, da bodo šibki zaviralci CYP3A4 pri sočasni uporabi povečali izpostavljenost lomitapidu. Pri dajanju z atovrastatinom je treba odmerek zdravila Lojuxta zamakniti za 12 ur kasneje ali ga zmanjšati za polovico (glejte poglavje 4.2). Odmerek zdravila Lojuxta je treba zamakniti za 12 ur od katerega koli drugega šibkega zaviralca CYP3A4.

Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4

Pri zdravilih, ki inducirajo CYP3A, se pričakuje, da bodo povečala hitrost in obseg presnove lomitapida. Induktorji CYP3A4 učinkujejo na od časa odvisen način, zato lahko traja 2 tedna, da se po njihovem uvajanju doseže največji učinek. Prav tako lahko po prekinitvi traja vsaj 2 tedna, da indukcija CYP3A4 oslabi.

Pričakovano je, da bo sočasna uporaba induktorja CYP3A4 zmanjšala učinek lomitapida. Verjetno je, da bo vpliv na učinkovitost variabilen. Če sočasno uporabljate induktorje CYP3A4 (tj. aminoglutetimid, nafcilin, zaviralce nenukleozidne reverzne transkriptaze, fenobarbital, rifampicin, karbamazepin, pioglitazon, glukokortikoide, modafinil ter fenitoin) in zdravilo Lojuxta, je treba upoštevati možnost medsebojnega delovanja med zdraviloma, ki vpliva na učinkovitost. Uporabi šentjanževke v kombinaciji z zdravilom Lojuxta se je treba izogibati.

Priporočeno je, da med tako sočasno uporabo povečate pogostnost ocenjevanja ravni holesterola LDL in razmislite o povečanju odmerka zdravila Lojuxta, da se zagotovi vzdrževanje želene stopnje učinkovitosti, če je induktor CYP3A4 namenjen kronični uporabi. Pri prekinitvi uporabe induktorja CYP3A4 je treba upoštevati možnost povečane izpostavljenosti in morda bo potrebno zmanjšanje odmerka zdravila Lojuxta.

Sočasna uporaba zaviralcev reduktaze HMG-CoA (statinov)

Lomitapid poveča koncentracijo statinov v plazmi. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Lojuxta kot dodatno zdravljenje k statinom, je treba izvajati spremljanje neželenih učinkov, povezanih z uporabo velikih odmerkov statinov. Statini občasno povzročajo miopatijo. V redkih primerih se lahko miopatija razvije v rabdomiolizo z akutno ledvično odpovedjo, ki je posledica mioglobinurije, ali brez nje, kar lahko povzroči smrt. Vsem bolnikom, ki sočasno prejemajo lomitapid ter statin, je treba svetovati glede morebitnega povečanega tveganja za miopatijo in jim naročiti, naj takoj poročajo o kakršni koli nepojasnjeni mišični bolečini, občutljivosti ali šibkosti. V kombinaciji z zdravilom Lojuxta se ne smejo uporabljati odmerki simvastatina > 40 mg (glejte poglavje 4.3).

Sok grenivke

Med zdravljenjem z zdravilom Lojuxta je treba sok grenivke izločiti iz prehrane.

Tveganje supraterapevtske ali subterapevtske antikoagulacije s kumarinskimi antikoagulanti

Lomitapid poveča koncentracijo varfarina v plazmi. Povečanje odmerka zdravila Lojuxta lahko povzroči supraterapevtsko antikoagulacijo, zmanjšanje pa subterapevtsko antikoagulacijo. Težavno nadzorovanje INR v študiji 3. faze je povzročilo prekinitev jemanja pri enem od petih bolnikov, ki so sočasno jemali varfarin. Pri bolnikih, ki jemljejo varfarin, je treba redno spremljati INR, predvsem po spremembah odmerka zdravila Lojuxta. Odmerek varfarina je treba prilagoditi, kot je klinično indicirano.

Uporaba alkohola

Alkohol lahko poviša ravni maščob v jetrih in povzroči ali poslabša jetrno poškodbo. V študiji 3. faze so 3 od 4 bolnikov s povišanjem ravni ALT > 5-kratna vrednost ULN poročali o uživanju alkohola zunaj omejitev, priporočenih v protokolu. Uporaba alkohola med zdravljenjem z lomitapidom ni priporočljiva.

Hepatotoksična zdravila

Kadar se zdravilo Lojuxta uporablja skupaj z drugimi zdravili, za katera je znano, da imajo potencial za hepatotoksičnost, kot so izotretinoin, amjodaron, acetaminofen (> 4 g/dan ≥ 3 dni/teden), metotreksat, tetraciklini in tamoksifen, je treba biti previden. Učinek sočasne uporabe lomitapida z drugimi hepatotoksičnimi zdravili ni znan. Morda bo potrebno pogostejše spremljanje rezultatov jetrnih preiskav.

Zmanjšana absorpcija liposolubilnih vitaminov in maščobnih kislin v serumu

Glede na mehanizem delovanja v tankem črevesu lahko lomitapid zmanjša absorpcijo liposolubilnih hranilnih snovi. V študiji 3. faze so bolniki prejemali dnevne prehranske dodatke vitamina E, linolne

kisline, ALA, EPA in DHA. V tej študiji so se povprečne ravni vitamina E, ALA, linolne kisline, EPA, DHA in arahidonske kisline v serumu od izhodišča do 26 tedna znižale, vendar so ostale nad spodnjo mejo referenčnega razpona. Pri zdravljenju z lomitapidom neželenih kliničnih posledic tega znižanja niso opazili do 78 tedna. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Lojuxta, morajo jemati dnevne nadomestke, ki vsebujejo 400 internacionalnih enot vitamina E in približno 200 mg linolne kisline, 210 mg ALA, 110 mg EPA ter 80 mg DHA.

Kontracepcijski ukrepi pri ženskah v rodni dobi

Preden se zdravljenje uvede pri ženskah v rodni dobi, jim je treba ustrezno svetovati o učinkovitih kontracepcijskih metodah in uvesti učinkovito kontracepcijo. Bolnicam, ki jemljejo estrogenska peroralna kontracepcijska sredstva, je treba svetovati glede morebitne izgube učinkovitosti zaradi diareje in/ali bruhanja (glejte poglavje 4.5). Estrogenska peroralna kontracepcijska sredstva so šibki zaviralci CYP3A4 (glejte poglavje 4.2).

Bolnicam je treba svetovati, naj se takoj posvetujejo s svojim zdravnikom in prekinejo jemanje zdravila Lojuxta, če zanosijo (glejte poglavje 4.6).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Laktoza

Zdravilo Lojuxta vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na kapsulo, kar v bistvu pomeni „brez natrija”.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na lomitapid in druge oblike interakcij

Preglednica 2: Medsebojno delovanje zdravila Lojuxta z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila	Učinki na ravni lomitapida	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Lojuxta
Zaviralci CYP3A4	Močni in zmerni zaviralci Ko se je lomitapid 60 mg dajal skupaj s ketokonazolom (močnim zaviralcem CYP3A4) 200 mg dvakrat na dan, se je vrednost AUC lomitapida povečala za približno 27-krat, C_{max} pa za približno 15-krat. Interakcij med zmernimi zaviralci CYP3A4 in lomitapidom niso preučevali. Predvidevajo, da imajo zmerni zaviralci CYP3A4 pomemben vpliv na farmakokinetiko lomitapida. Pričakujejo, da bo sočasna uporaba zmernih zaviralcev CYP3A4 povečala izpostavljenost lomitapidu za 4-	Močni in zmerni zaviralci Uporaba močnih ali zmernih zaviralcev CYP3A4 skupaj z zdravilom Lojuxta je kontraindicirana. Če se zdravljenju z antimikotiki, ki so derivati azola (npr. itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol, posakonazol), antiaritmikom dronedaronom, makrolidnimi antibiotiki (npr. eritromicin, klaritromicin), ketolidnimi antibiotiki (npr. telitromicin), zaviralci HIV-proteaze in blokatorji kalcijevih kanalčkov, diltiazemom ter verapamilom, ni mogoče izogniti, je treba zdravljenje z zdravilom Lojuxta med uporabo teh zdravil prekiniti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Zdravila	Učinki na ravni lomitapida	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Lojuxta
	do 10-krat. To temelji na rezultatih študije z močnim zaviralcem CYP3A4, ketokonazolom, in na preteklih podatkih poskusov, pri katerih so kot model za določanje aktivnosti CYP3A4 uporabili midazolam.	Sok grenivke je zmeren zaviralec CYP3A4, zato se pričakuje, da bo pomembno povečal izpostavljenost lomitapidu. Bolniki, ki prejemajo zdravilo Lojuxta, se morajo izogibati uživanju soka grenivke.
	<u>Šibki zaviralci</u> Pričakuje se, da bodo šibki zaviralci CYP3A4 pri sočasni uporabi povečali izpostavljenost lomitapidu. Pri sočasnem dajanju lomitapida 20 mg z atorvastatinom, šibkim zaviralcem CYP3A4, sta se AUC in C_{max} lomitapida povečala za približno 2-krat. Pri uporabi odmerka lomitapida z 12-urnim zamikom glede na uporabo atorvastatina niso opazili klinično pomembnega povečanja izpostavljenosti lomitapidu. Pri dajanju lomitapida 20 mg sočasno ali z 12-urnim zamikom z etinilestradiolom/norgestimatom, šibkim zaviralcem CYP3A4, niso opazili klinično pomembnega povečanja izpostavljenosti lomitapidu	<u>Šibki zaviralci</u> Pri dajanju z atorvastatinom je treba odmerek zdravila Lojuxta zamakniti za 12 ur ali zmanjšati za polovico (glejte poglavje 4.2). Odmerek zdravila Lojuxta je treba vzeti z 12-urnim zamikom glede na sočasno uporabo drugih šibkih zaviralcev CYP3A4. Primeri šibkih zaviralcev CYP3A4 vključujejo: alprazolam, amjodaron, amlodipin, atorvastatin, azitromicin, bikalutamid, cilostazol, cimetidin, ciklosporin, klotrimazol, fluoksetin, fluvoksamin, fosaprepitant, ginko, kanadski zlati koren (*Hydrastis canadensis*), izoniazid, ivakaftor, lacidipin, lapatinib, linagliptin, nilotinib, estrogenska peroralna kontracepcijska sredstva, pazopanib, olje poprove mete, propiverin, ranitidin, ranolazin, roksitromicin, plodovi grenkega pomarančevca, takrolimus, ticagrelor in tolvaptan. Ta seznam ni izčrpen, zato morajo zdravniki preveriti informacije o predpisovanju zdravil, ki se bodo uporabljala skupaj z zdravilom Lojuxta, zaradi morebitnih interakcij, ki jih povzroča CYP3A4. Učinka uporabe več kot enega šibkega zaviralca CYP3A4 niso preučevali, vendar pričakujejo, da bo učinek na izpostavljenost lomitapidu večji kot pri sočasni uporabi posameznega zaviralca z lomitapidom. Pri sočasni uporabi šibkega zaviralca CYP3A4 in zdravila Lojuxta je potrebna posebna previdnost.

Zdravila	Učinki na ravni lomitapida	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Lojuxta
Induktorji CYP3A4	Pri zdravilih, ki inducirajo CYP3A, se pričakuje, da bodo povečala hitrost in obseg presnove lomitapida. Posledično bo to zmanjšalo učinek lomitapida. Verjetno je, da bo vpliv na učinkovitost variabilen.	Če sočasno uporabljate induktorje CYP3A4 (tj. aminoglutetimid, nafcilin, nenukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze, fenobarbital, rifampicin, karbamazepin, pioglitazon, šentjanževko, glukokortikoide, modafinil ter fenitoin) in zdravilo Lojuxta, je treba upoštevati možnost medsebojnega delovanja med zdraviloma, ki vpliva na učinkovitost. Priporočeno je, da med tako sočasno uporabo povečate pogostnost ocenjevanja ravni holesterola LDL in razmislite o povečanju odmerka zdravila Lojuxta, da zagotovite vzdrževanje želene stopnje učinkovitosti, če je induktor CYP3A4 namenjen kronični uporabi.
Snovi, ki vežejo žolčne kisline	Medsebojnega delovanja lomitapida in snovi, ki vežejo žolčno kislino (smol, kot sta holesevelam in holestiramin), niso preučevali.	Ker lahko snovi, ki vežejo žolčno kislino, ovirajo absorpcijo peroralnih zdravil, jih je treba jemati vsaj 4 ure pred odmerkom zdravila Lojuxta ali vsaj 4 ure po njem.

Učinek lomitapida na druga zdravila

Zaviralci reduktaze HMG-CoA (statini)
Lomitapid poveča koncentracijo statinov v plazmi. Ko se je lomitapid 60 mg dajal do stanja dinamičnega ravnovesja pred dajanjem simvastatina 40 mg, se vrednost AUC simvastatinske kisline poveča za 68 %, C_{max} pa za 57 %. Ko se je lomitapid 60 mg dajal do stanja dinamičnega ravnovesja pred dajanjem atorvastatina 20 mg, se vrednost AUC atorvastatinske kisline poveča za 52 %, C_{max} pa za 63 %. Ko se je lomitapid 60 mg dajal do stanja dinamičnega ravnovesja pred uvedbo rosuvastatina 20 mg, se je vrednost T_{max} rosuvastatina podaljšala z 1 na 4 ure, vrednost AUC povečala za 32 %, vrednost C_{max} pa je ostala nespremenjena. Tveganje miopatije pri sočasni uporabi s simvastatinom je odvisno od odmerka. Uporaba zdravila Lojuxta je kontraindicirana pri bolnikih, ki se zdravijo z velikimi odmerki simvastatina (> 40 mg) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Kumarinski antikoagulanti
Ko se je lomitapid 60 mg dajal do stanja dinamičnega ravnovesja in 6 dni po dajanju varfarina 10 mg, se je vrednost INR povečala za 1,26-krat. Vrednost AUC za R(+)-varfarin se je povečala za 25 %, za (S-)-varfarin pa za 30 %. Vrednost C_{max} za R(+)-varfarin se je povečala za 14 %, za (S-)-varfarin pa za 15 %. Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo kumarine (kot je varfarin) in zdravilo Lojuxta, je treba vrednost INR izmeriti pred uvajanjem zdravila Lojuxta, jo redno spremljati in prilagoditi odmerek kumarina, kot je klinično indicirano (glejte poglavje 4.4).

Fenofibrat, niacin in ezetimib
Ko se je lomitapid dajal do stanja dinamičnega ravnovesja pred uvajanjem mikroniziranega fenofibrata 145 mg, niacinom s podaljšanim sproščanjem 1000 mg ali ezetimibom 10 mg, niso opazili nobenih klinično pomembnih učinkov na izpostavljenost kateremu koli od teh zdravil. Kadar se ta zdravila uporabljajo sočasno z zdravilom Lojuxta, prilagajanje odmerka ni potrebno.

Peroralna kontracepcijska sredstva
Ko se je lomitapid 50 mg dajal do stanja dinamičnega ravnovesja skupaj z estrogenskimi peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, niso opazili nobenih klinično ali statistično pomembnih učinkov na

farmakokinetiko sestavin peroralnega kontracepcijskega sredstva (etinilestradiol in 17-deacetilnorgestimat, presnovek norgestimata). Ni pričakovati, da bo lomitapid neposredno vplival na učinkovitost estrogenskih peroralnih kontracepcijskih sredstev, vendar lahko diareja in/ali bruhanje zmanjšata absorpcijo hormonov. Če se pojavi dolgotrajna ali huda diareja in/ali bruhanje, ki traja več kot 2 dneva, je treba 7 dni po izginotju simptomov uporabljati dodatne kontracepcijske metode.

Substrati P-gp
Lomitapid zavira P-gp *in vitro*, kar lahko poveča absorpcijo substratov P-gp. Sočasna uporaba zdravila Lojuxta in substratov P-gp (kot so aliskiren, ambrisentan, kolhicin, dabigatran eteksilat, digoksin, everolimus, feksofenadin, imatinib, lapatinib, maravirok, nilotinib, posakonazol, ranolazin, saksagliptin, sirolimus, sitagliptin, talinolol, tolvaptan, topotekan) lahko poveča absorpcijo substratov P-gp. Pri sočasni uporabi z zdravilom Lojuxta je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka substrata P-gp.

Ocena medsebojnega delovanja med zdravili in vitro
Lomitapid zavira CYP3A4. Lomitapid ne inducira CYP 1A2, 3A4 ali 2B6 in ne zavira CYP 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ali 2E1. Lomitapid ni substrat P-gp, vendar zavira P-gp. Lomitapid ne zavira rezistentnega proteina pri raku dojke (BCRP).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Uporaba pri ženskah v rodni dobi

Preden se zdravljenje uvede pri ženskah v rodni dobi, je treba potrditi odsotnost nosečnosti, jim ustrezno svetovati o učinkovitih kontracepcijskih metodah in uvesti učinkovito kontracepcijo. Bolnicam, ki jemljejo estrogenska peroralna kontracepcijska sredstva, je treba svetovati glede morebitne izgube učinkovitosti zaradi diareje in/ali bruhanja. Do izginotja simptomov je treba uporabljati dodatne kontracepcijske metode (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Zdravilo Lojuxta je med nosečnostjo kontraindicirano. Zanesljivih podatkov o uporabi pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na razvoj ploda (teratogenost, embriotoksičnost, glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za človeka ni znano.

Dojenje

Ni znano, ali se lomitapid izloča v materino mleko. Zaradi potenciala za neželene učinke, ki so jih opazili v študijah z lomitapidom na živalih (glejte poglavje 5.3), se je treba odločiti za prekinitev dojenja ali jemanja zdravila, pri čemer je treba upoštevati koristi zdravila za mater.

Plodnost

Pri samcih in samicah podgan, ki so prejemale lomitapid v obliki sistemske izpostavitve (AUC), za katero so ocenili, da je 4- do 5-krat večja kot največji priporočeni odmerek za človeka (glejte poglavje 5.3), niso opazili nobenih neželenih učinkov na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Lojuxta ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najresnejši neželeni učinki med zdravljenjem so bile abnormalnosti jetrnih aminotransferaz (glejte poglavje 4.4).

Najpogostejši neželeni učinki so bili učinki na prebavila. V klinični študiji 3. faze je o neželenih učinkih na prebavila poročalo 27 (93 %) od 29 bolnikov. Diareja se je pojavila pri 79 % bolnikov, navzea pri 65 %, dispepsija pri 38 %, bruhanje pa pri 34 %. Drugi neželeni učinki, o katerih je poročalo vsaj 20 % bolnikov, vključujejo bolečino v trebuhu, neugodje v trebuhu, distenzijo trebuha, obstipacijo in flatulenco. Neželeni učinki na prebavila so se v študiji pogosteje pojavili med fazo povečevanja odmerka in so se zmanjšali, ko se je pri bolnikih dosegel največji tolerirani odmerek lomitapida.

O hudih neželenih učinkih na prebavila je poročalo 6 (21 %) od 29 bolnikov v klinični študiji 3. faze, pri čemer so bili najpogostejši diareja (4 bolniki, 14 %), bruhanje (3 bolniki, 10 %) ter bolečina, distenzija in/ali neugodje v trebuhu (2 bolnika, 7 %). Neželeni učinki na prebavila so povzročili prezgodnjo prekinitev študije pri 4 (14 %) bolnikih.

Najpogosteje poročani hudi neželeni učinki so bili diareja (4 bolniki, 14 %), bruhanje (3 bolniki, 10 %) in distenzija trebuha ter povišana raven ALT (vsaka od njiju pri 2 bolnikih, 7 %).

Preglednica z neželenimi učinki

Neželeni učinki so spodaj navedeni po organskih sistemih in pogostosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1000 do < 1/100), redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000), zelo redki (< 1/10 000), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3 navaja vse neželene učinke, o katerih so poročali pri 35 bolnikih, ki so se zdravili v študiji 2. faze UP1001 in študiji 3. faze UP1002/AEGR-733-005 ali njeni podaljšani študiji AEGR-733-012.

Preglednica 3: Pogostnost neželenih učinkov pri bolnikih s HoFH

Organski sistem	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosti	gastroenteritis
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti	zmanjšan tek
	Neznana pogostnost	dehidracija
Bolezni živčevja	Pogosti	omotica, glavobol, migrena
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	diareja, navzea, bruhanje, neugodje v trebuhu, dispepsija, bolečina v trebuhu, bolečina v zgornjem delu trebuha, flatulenca, distenzija trebuha, obstipacija
	Pogosti	gastritis, tenezem danke, aerofagija, nujnost odvajanja blata, eruktacija, pogosto odvajanje blata, gastrektazija, želodčna motnja, gastroezofagealni refluks, krvavitev hemoroidov, regurgitacija

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	jetrna steatoza, hepatotoksičnost, hepatomegalija
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	ekhimoza, papula, eritematozni izpuščaj, ksantom
	Neznana pogostnost	alopecija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Neznana pogostnost	mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	utrujenost
Preiskave	Zelo pogosti	povišana raven alanin-aminotransferaze, povišana raven aspartat-aminotransferaze, zmanjšana telesna masa
	Pogosti	povečano mednarodno umerjeno razmerje, povišana raven alkalne fosfataze v krvi, znižana raven kalija v krvi, znižana raven karotena, nenormalno mednarodno umerjeno razmerje, nenormalne preiskave delovanja jeter, podaljšan protrombinski čas, povišana raven transaminaz, znižana raven vitamina E, znižana raven vitamina K

Preglednica 4 navaja vse neželene učinke pri bolnikih, ki so prejeli monoterapijo z lomitapidom (N = 291) v študijah 2. faze, ki so vključevale bolnike s povečano koncentracijo holesterola LDL (N = 462).

Preglednica 4: Pogostnost neželenih učinkov pri bolnikih s povečano koncentracijo holesterola LDL

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Občasni	gastroenteritis, okužba prebavil, gripa, nazofaringitis, sinuzitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Občasni	anemija
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	zmanjšan tek
	Občasni	dehidracija, povečan tek
Bolezni živčevja	Občasni	parestezija, somnolenca
Očesne bolezni	Občasni	otekanje očesa
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Občasni	vrtoglavica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Občasni	faringealna lezija, iztekanje nosnega izcedka v grlo
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	diareja, navzea, flatulenca
	Pogosti	bolečina v zgornjem delu trebuha, distenzija trebuha, bolečina v trebuhu, bruhanje, neugodje v trebuhu, dispepsija, eruktacija, bolečina v spodnjem delu trebuha, pogosto odvajanje blata
	Občasni	suha usta, trdo blato, gastroezofagealni refluks, občutljivost trebuha, neugodje v epigastrični regiji, gastrektazija, hematemeza, krvavitev iz spodnjih prebavil, refluksni ezofagitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Občasni	hepatomegalija
Bolezni kože in podkožja	Občasni	mehur, suha koža, hiperhidroza

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti	mišični spazmi
	Občasni	artralgija, mialgija, bolečina v udu, otekanje sklepa, trzanje mišic
Bolezni sečil	Občasni	hematurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	utrujenost, astenija
	Občasni	bolečina v prsnem košu, mrzlica, hiter občutek sitosti, motnja hoje, splošno slabo počutje, pireksija
Preiskave	Pogosti	povišana raven alanin-aminotransferaze, povišana raven aspartat-aminotransferaze, povišanje ravni jetrnih encimov, nenormalne preiskave delovanja jeter, zmanjšano število nevtrofilcev, zmanjšano število levkocitov
	Občasni	zmanjšana telesna masa, povišana raven bilirubina v krvi, povišana raven gama-glutamiltransferaze, povečan odstotek nevtrofilcev, proteinurija, podaljšan protrombinski čas, nenormalne preiskave delovanja pljuč, povečanje števila levkocitov

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri prevelikem odmerjanju posebnega zdravljenja ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti simptomatsko in po potrebi uvesti podporne ukrepe. Treba je spremljati jetrne teste. Hemodializa verjetno pri jemanju lomitapida ne bo koristna glede na to, da se lomitapid dobro veže na beljakovine.

Glodavci so dobro prenašali enkratne peroralne odmerke lomitapida, ≥ 600-krat večje od največjega priporočenega odmerka pri človeku (1 mg/kg). Največji odmerek, ki se je uporabil pri ljudeh v kliničnih študijah, je bil 200 mg v obliki enkratnega odmerka; pri tem ni bilo nobenih neželenih učinkov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, druga zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, oznaka ATC: C10AX12

Mehanizem delovanja

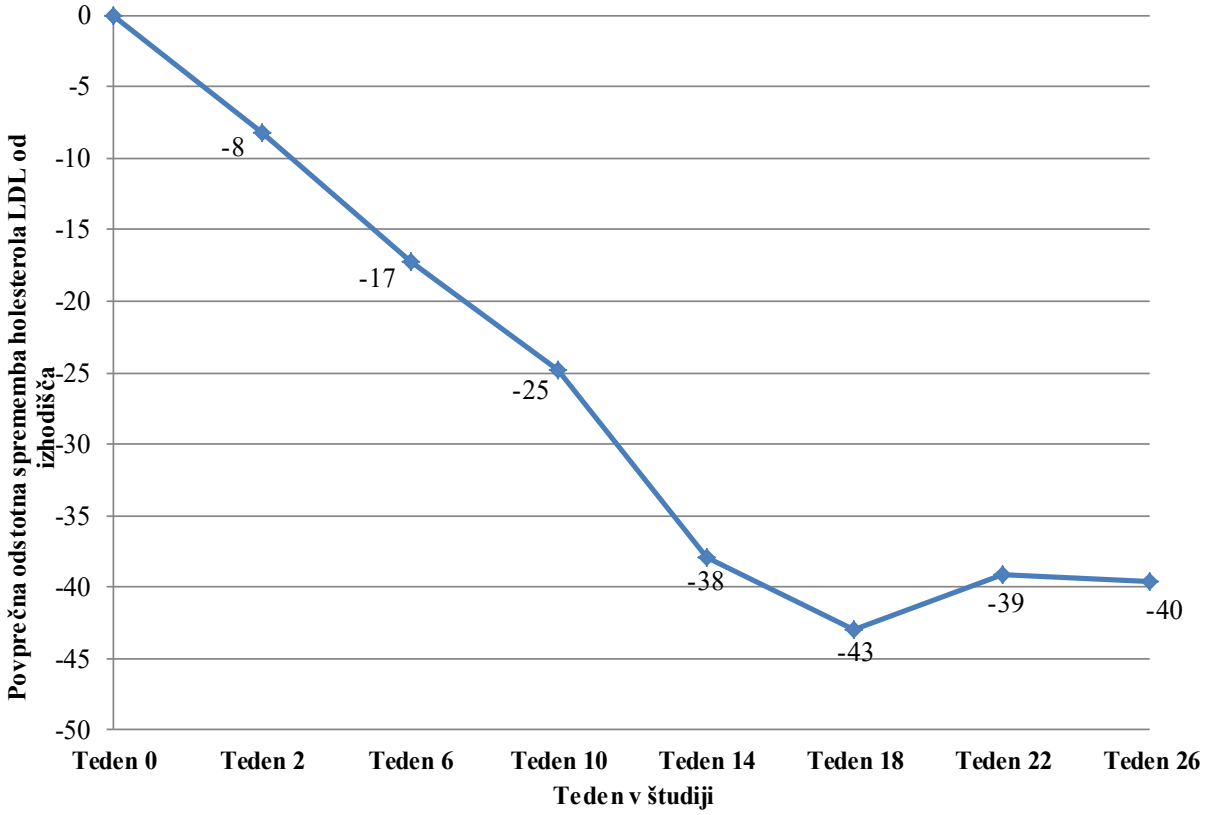
Lomitapid je selektivni zaviralec mikrosomalnega transportnega proteina (MTP), znotrajceličnega proteina za prenos lipidov, ki je v svetlini endoplazemskega retikuluma in je odgovoren za vezavo ter premikanje posameznih lipidnih molekul med membranami. Protein MTP ima ključno vlogo pri sestavljanju lipoproteinov, ki vsebujejo apolipoprotein B, v jetrih in črevesu. Zaviranje proteina MTP zmanjša sekrecijo lipoproteinov in koncentracijo lipoproteinskih lipidov, vključno s holesterolom ter trigliceridi, v krvnem obtoku.

Klinična učinkovitost in varnost

Odprta študija z eno skupino (UP1002/AEGR-733-005) je ocenila učinkovitost in varnost lomitapida v kombinaciji z dieto z majhnim vnosom maščob ter drugimi oblikami zdravljenja za zniževanje ravni lipidov pri odraslih bolnikih s HoFH. Bolnikom so ob vključitvi v študijo naročili, naj vzdržujejo dieto z majhnim vnosom maščob (< 20 % kalorij iz maščob) in zdravljenje za zniževanje ravni lipidov, vključno z aferezo, če je primerno, od 6 tednov pred izhodiščem do zadnjega, 26. tedna. Odmerek lomitapida se je večal od 5 mg do od posameznika odvisnega največjega toleriranega odmerka do 60 mg. Po 26. tednu so bolniki nadaljevali z jemanjem lomitapida, s čimer so želeli ugotoviti učinke dolgotrajnega zdravljenja. Bolniki so smeli spremeniti osnovne oblike zdravljenja za zniževanje ravni lipidov. Študija je skupno vključevala 78 tednov zdravljenja.

Vključenih je bilo devetindvajset bolnikov, od katerih jih je 23 zaključilo 78. teden. Vključenih je bilo 16 moških (55 %) in 13 žensk (45 %) s povprečno starostjo 30,7 leta, tj. od 18 do 55 let. Povprečen odmerek lomitapida je bil 45 mg v 26. tednu in 40 mg v 78. tednu. V 26. tednu je bil v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti, povprečen odstotek spremembe holesterola LDL od izhodišča –40 % ($p < 0,001$). Povprečna odstotna sprememba od izhodišča do 26. tedna z uporabo prenosa zadnjega opažanja (LOCF) za vsako oceno je prikazana na sliki 1.

Slika 1: Povprečne odstotne spremembe ravni holesterola LDL od izhodišča velike študije učinkovitosti UP1002/AEGR-733-005 do 26. tedna (primarni opazovani dogodek) z uporabo LOCF za vsako oceno (N = 29)



Spremembe lipidov in lipoproteinov od 26. do 78. tedna pri zdravljenju z lomitapidom so predstavljene v Preglednici 5.

Preglednica 5: Absolutne vrednosti in odstotne spremembe lipidov in lipoproteinov od izhodišča do 26. in 78. tedna (velika študija učinkovitosti UP1002/AEGR-733-005)

Parameter (enote)	Izhodišče	26. teden/LOCF (N = 29)			78. teden (N = 23)		
	Povprečje (SD)	Povprečje (SD)	% sprememb e	Vrednost p[b]	Povprečje (SD)	% sprememb e	Vrednost p[b]
Holesterol LDL, direktni (mg/dl)	336 (114)	190 (104)	-40	<0,001	210 (132)	-38	<0,001
Celokupni holesterol (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
trigliceridi (TG) (mg/dl)[a]	92	57	-45	0,009	59	-42	0,012
Lipoproteinski holesterol nevelike gostote (non-HDL-C) (mg/dl)	386 (132)	217 (113)	-40	<0,001	239 (146)	-39	<0,001
Lipoproteinski holesterol zelo majhne gostote (VLDL-C) (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
Lipoproteinski holesterol velike gostote (HDL-C) (mg/dl)	44 (11)	41 (13)	-7	0,072	43 (12)	-4,6	0,246

[a] Mediana, predstavljena za TG in Lp(a). Vrednost p temelji na povprečni odstotni spremembi.
[b] Vrednost p za srednjo odstotno spremembo od izhodiščne vrednosti na podlagi parnega t-testa.

V 26. in 78. tednu je prišlo do pomembnega zmanjšanja ravni holesterola LDL, TC, apo B, TG, non-HDL-C, VLDL-C, spremembe HDL-C pa so bile manjše v 26. tednu in so se do 78. tedna vrnile na izhodiščno raven.

Učinka zdravila Lojuxta na kardiovaskularno obolevnosti in umrljivosti niso ugotovili.

V izhodišču je 93 % bolnikov prejemalo statin, 76 % ezetimib, 10 % niacin, 3 % smole, ki vežejo žolčno kislino, 62 % bolnikov pa je bilo na aferezi. Pri 15 od 23 (65 %) bolnikov so se odmerki zdravil za zniževanje ravni lipidov do 78. tedna zmanjšali, vključno z načrtovanimi in nenačrtovanimi zmanjšanji/prekinitvami. Afereza se je ukinila pri 3 od 13 bolnikov, ki so jo prejemali v 26. tednu, njena pogostnost pa se je zmanjšala pri 3 bolnikih, pri čemer so se nizke ravni holesterola LDL vzdrževale do 78. tedna. Klinična korist zmanjšanja odmerkov osnovnih zdravil za zniževanje ravni lipidov, vključno z aferezo, ni določena.

Od 23 bolnikov, ki so končali 78. teden, jih je imelo na tej časovni točki 19 (83 %) znižanje ravni holesterola LDL ≥ 25 %, 8 (35 %) vrednost holesterola LDL < 100 mg/dl, 1 bolnik pa vrednost holesterola LDL < 70 mg/dl.

V tej študiji je pri 10 bolnikih prišlo do povišanja ravni AST in/ali ALT > 3-kratna vrednost ULN (glejte preglednico 6).

Preglednica 6: Največji rezultati preiskav jetrnega delovanja po prvem odmerku (velika študija učinkovitosti UP1002/AEGR-733-005)

Parameter/abnormalnost	**N (%)**
ALT	
Število bolnikov z ocenami	29
> 3- do ≤ 5-kratna vrednost ULN	6 (20,7)
> 5- do ≤ 10-kratna vrednost ULN	3 (10,3)
> 10- do ≤ 20-kratna vrednost ULN	1 (3,4)
> 20-kratna vrednost ULN	0
AST	
Število bolnikov z ocenami	29
> 3- do ≤ 5-kratna vrednost ULN	5 (17,2)
> 5- do ≤ 10-kratna vrednost ULN	1 (3,4)
> 10- do ≤ 20-kratna vrednost ULN	0
> 20-kratna vrednost ULN	0

Povišane ravni ALT in/ali AST, > 5-kratna vrednost ULN, so se obravnavale z zmanjšanjem odmerka ali začasno prekinitvijo odmerjanja lomitapida in vsi bolniki so lahko nadaljevali zdravljenje s študijskim zdravilom. Opazili niso nobenih klinično pomembnih povečanj koncentracije celokupnega bilirubina ali alkalne fosfataze. Maščobe v jetrih so se med klinično študijo prospektivno merile s slikanjem MRS pri vseh primernih bolnikih (Preglednica 7). Podatki posameznikov, pri katerih so meritve ponovili po prekinitvi lomitapida, kažejo, da je kopičenje maščob v jetrih reverzibilno, vendar ni znano, ali ostanejo histološke posledice.

Preglednica 7: Največje kategorične spremembe v % maščob v jetrih (velika študija učinkovitosti UP1002/AEGR-733-005)

Največje absolutno povečanje % maščob v jetrih	**Faza učinkovitosti Tedni 0–26 N (%)**	**Faza varnosti Tedni 26–78 N (%)**	**Celotno preskušanje Tedni 0–78 N (%)**
Število bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti	22	22	23
≤5 %	9 (41)	6 (27)	5 (22)
> 5 % do ≤ 10 %	6 (27)	8 (36)	8 (35)
> 10 % do ≤ 15 %	4 (18)	3 (14)	4 (17)
> 15 % do ≤ 20 %	1 (5)	4 (18)	3 (13)
> 20 % do ≤ 25 %	1 (5)	0	1 (4)
> 25 %	1 (5)	1 (5)	2 (9)

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Lojuxta za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri HoFH (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absolutna peroralna biološka uporabnost lomitapida je 7 %. Absorpcija ni omejena na prehajanje učinkovine prek črevesne pregrade, ampak nanjo večinoma vpliva učinek obsežnega prvega prehoda. Največje koncentracije lomitapida v plazmi so bile dosežene 4 do 8 ur po peroralnem odmerjanju. Farmakokinetika lomitapida je približno sorazmerna peroralnim enkratnim odmerkom v terapevtskem razponu. Odmerki, večji od 60 mg, kažejo nelinearnost in niso priporočljivi.

Pri večkratnih odmerkih sta se vrednosti C_{max} in AUC povečali približno sorazmerno z odmerkom lomitapida. Vrednosti C_{max} in AUC sta se povečali po obroku z veliko vsebnostjo maščob (77 % oziroma 58 %) ali obroku z majhno vsebnostjo maščob (70 % oziroma 28 %). Kopičenje lomitapida v plazmi je bilo skladno s predvidenim kopičenjem po enkratnem odmerku, pri čemer so upoštevali peroralno odmerjanje nad 25 mg enkrat na dan do 4 tedne. Variabilnost vrednosti AUC lomitapida med posamezniki je bila približno 50-odstotna.

V stanju dinamičnega ravnovesja je bilo kopičenje lomitapida 2,7 pri 25 mg in 3,9 pri 50 mg.

Porazdelitev

Po intravenskem dajanju je bil volumen porazdelitve lomitapida velik (povprečno 1200 litrov) kljub veliki stopnji (> 99,8 %) vezave na beljakovine v plazmi. V študijah na živalih je bil lomitapid izjemno koncentriran (200-kratno) v jetrih.

Biotransformacija

Lomitapid se obširno presnavlja, večinoma s CPY3A4. Izooblike CYP 2E1, 1A2, 2B6, 2C8 ter 2C19 so vključene v manjši meri, izoobliki 2D6 ter 2C9 pa nista vključeni v presnovo lomitapida.

Izločanje

Po uporabi odmerka radioizotopsko označene peroralne raztopine pri zdravih preskušancih se je 93 % uporabljenega odmerka odkrilo v urinu in blatu. Približno 33 % radioaktivnosti se je izločilo z urinom v obliki presnovkov. Preostali delež se je izločil z blatom, predvsem v obliki oksidiranih presnovkov. Razpolovni čas izločanja lomitapida je bil približno 29 ur.

Posebne skupine bolnikov

Podatke v ključni klinični študiji so analizirali glede na vpliv morebitnih sospremenljivk na izpostavljenost lomitapidu. Od preučenih parametrov (rasa, indeks telesne mase (ITM), spol, telesna masa, starost) je bilo mogoče samo ITM razvrstiti kot morebitno sospremenljivko.

Starost in spol
Klinično pomembnega učinka starosti (18–64 let) ali spola na farmakokinetiko lomitapida ni bilo. Lomitapida se ni preučevalo pri bolnikih, starih 65 let ali več.

Rasa
Pri belcih ali bolnikih latinskega porekla odmerka ni treba prilagajati. Podatki, s katerimi bi lahko ugotovili, ali je prilagajanje odmerka zdravila Lojuxta potrebno pri drugih rasah, niso zadostni. Ker pa se odmerjanje zdravila veča postopoma ter skladno z varnostjo in toleranco pri posameznem bolniku, se glede na raso ne priporoča nobeno prilagajanje režima odmerjanja.

Ledvična insuficienca
Glede populacije z ledvično okvaro se je lomitapid preučeval samo pri bolnikih z ledvično boleznijo v končnem stadiju (ESRD). Farmakokinetična študija pri bolnikih z ESRD na hemodializi je pokazala 36-odstotno povečanje povprečne koncentracije lomitapida v plazmi v primerjavi z ustrezajočimi zdravimi kontrolami. Učinka na končni razpolovni čas lomitapida ni bilo.

Jetrna insuficienca
Opravili so odprto študijo z enkratnim odmerkom, s katero so ocenili farmakokinetiko 60 mg lomitapida pri zdravih prostovoljcih z normalnim jetrnim delovanjem v primerjavi z bolniki z blago (stadij A po Child-Pughu) in zmerno (stadij B po Child-Pughu) jetrno okvaro. Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro je bila v primerjavi z zdravimi prostovoljci vrednost AUC lomitapida večja za 164 %, vrednost C_{max} pa večja za 361 %. Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro je bila v primerjavi z zdravimi prostovoljci vrednost AUC lomitapida večja za 47 %, vrednost C_{max} pa večja za 4 %. Zdravilo Lojuxta se ni preučevalo pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (rezultat 10–15 po Child-Pughu).

Pediatrična populacija
Lomitapida se ni preučevalo pri otrocih, mlajših od 18 let.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti večkratnih peroralnih odmerkov na glodavcih in psih je bila glavna, z odmerkom povezana ugotovitev kopičenje lipidov v tankem črevesu in/ali jetrih, povezano z znižanimi ravnmi holesterola in/ali trigliceridov v serumu. Te spremembe so posledica mehanizma delovanja lomitapida. Druge jetrne spremembe v študijah toksičnosti z večkratnimi odmerki na podganah in psih so vključevale povečano vrednost aminotransferaz v serumu, subakutno vnetje (samo pri podganah) ter enocelično nekrozo. V enoletni študiji z večkratnimi odmerki na psih ni bilo nobenih mikroskopskih sprememb v jetrih, čeprav je bila raven AST v serumu pri samicah rahlo povišana.

Pri glodavcih so opazili pljučno histiocitozo. Pri psih so opazili zmanjšanje parametrov rdečih krvniček ter poikilocitozo in/ali anizocitozo. Testikularno toksičnost so v 6-mesečni študiji opazili pri psih, pri katerih je bila izpostavljenost 205-krat večja kot izpostavljenost (AUC) 60 mg pri človeku. V enoletni študiji na psih s 64-krat večjo izpostavljenostjo, kot je izpostavljenost 60 mg pri človeku, niso opazili nobenih neželenih učinkov na moda.

V prehranski študiji kancerogenosti na miših se je lomitapid uporabljal do 104 tedne v odmerkih od 0,3 do 45 mg/kg/dan. Opazili so statistično pomembno povečanje incidence jetrnega adenoma in karcinoma pri odmerkih ≥ 1,5 mg/kg/dan pri samcih (≥ 2-krat večji kot pri izpostavljenosti 60 mg na dan pri človeku na podlagi AUC) ter ≥ 7,5 mg/kg/dan pri samicah (≥ 9-krat večji kot pri izpostavljenosti 60 mg na dan pri človeku na podlagi AUC). Incidenca karcinoma tankega črevesa in/ali kombinacije adenoma ter karcinoma (redkih tumorjev pri miših) je bila pomembno povečana pri odmerkih ≥ 15 mg/kg/dan pri samcih (≥ 26-krat večji kot pri izpostavljenosti 60 mg pri človeku na podlagi AUC) in 15 mg/kg/dan pri samicah (22-krat večji kot pri izpostavljenosti 60 mg pri človeku na podlagi AUC).

V študiji peroralne kancerogenosti pri podganah se je lomitapid dajal do 99 tednov v odmerkih do 7,5 mg/kg/dan pri samcih in 2,0 mg/kg/dan pri samicah. Fokalno jetrno fibrozo so opazili pri samcih in samicah, jetrno cistično degeneracijo pa samo pri samcih. Pri samcih, ki so prejeli velike odmerke, so pri 6-krat večji izpostavljenosti kot pri človeku s 60 mg na podlagi AUC opazili povečano incidenco acinarnega adenoma pankreasa.

V naboru študij *in vitro* ter *in vivo* lomitapid ni bil mutagen ali genotoksičen.

Lomitapid nima vpliva na funkcijo razmnoževanja pri podganjih samicah pri odmerkih do 1 mg/kg ali pri podganjih samcih pri odmerkih do 5 mg/kg. Ocenili so, da je bila sistemska izpostavljenost lomitapidu pri teh odmerkih 4-krat (samice) in 5-krat (samci) večja kot izpostavljenost 60 mg pri človeku na podlagi AUC.

Lomitapid je bil teratogen pri podganah, vendar pri izpostavljenosti (AUC), ocenjeni kot dvakrat večji od izpostavljenosti 60 mg pri človeku, ni bilo toksičnosti za mater. Dokazov o toksičnosti za zarodek in plod pri kuncih, pri katerih je bil odmerek 3-krat večji od največjega priporočenega odmerka pri človeku, 60 mg, na podlagi telesne površine, ni. Toksičnost za zarodek in plod so opazili pri kuncih pri ≥ 6,5-kratnem največjem priporočenem odmerku pri človeku, vendar brez toksičnosti za mater. Pri belih dihurjih je lomitapid povzročil toksičnost za mater in teratogenost pri odmerku < 1-kratnem največjem priporočenem odmerku pri človeku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

predgelirani škrob (koruzni)
natrijev karboksimetilškrob (tip A)
mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
koloidni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule:

Lojuxta 5 mg, 10 mg trde kapsule
želatina
titanov dioksid (E 171)
rdeči železov oksid (E 172)

Lojuxta 20 mg trde kapsule
želatina
titanov dioksid (E 171)

Lojuxta 30 mg trde kapsule
želatina
titanov dioksid (E 171)
rdeči železov oksid (E 172)
rumeni železov oksid (E 172)

Lojuxta 40 mg, 60 mg trde kapsule
želatina
titanov dioksid (E 171)
rumeni železov oksid (E 172)

Črnilo za tisk:

šelak
črni železov oksid (E 172)
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z indukcijskim tesnilom iz poliestra/aluminijaste folije/kartona in navojno zaporko iz polipropilena.

Velikosti pakiranja:
28 kapsul

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 31. julij 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 26 maj 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

PRILOGA II

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora pred prihodom zdravila na trg zagotoviti paket izobraževalnih gradiv za vse zdravnike, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali/uporabljali lomitapid.
Paket izobraževalnih gradiv za zdravnike mora vsebovati:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila
- vodnik za predpisovanje
- vodnike za bolnike
- opozorilne kartice za bolnika

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora o vsebini in obliki izobraževalnih gradiv skupaj z načrtom obveščanja dogovoriti skupaj z nacionalnim pristojnim organom v posamezni državi članici pred razdeljevanjem na njenem ozemlju.

Vodnik za predpisovanje mora vsebovati naslednje ključne elemente:

Ustrezna izbira bolnikov

- Zdravljenje z zdravilom Lojuxta mora uvesti in spremljati zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem lipidnih motenj;
- V predkliničnih študijah je bilo zdravilo Lojuxta teratogeno, zato ženske v rodni dobi ne smejo zanositi in morajo pred uvedbo zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Učinki na prebavila

- Podatki o neželenih učinkih, vključno z diarejo, navzeo, flatulenco, bolečino ali neugodjem v trebuhu, distenzijo trebuha, bruhanjem, dispepsijo, eruktacijo in zmanjšanim tekom;
- Kontraindicirana uporaba pri bolnikih s potrjeno pomembno ali kronično črevesno boleznijo, kot je vnetna črevesna bolezen ali malabsorpcija;
- Nasvet glede postopnega večanja odmerka zdravila Lojuxta, da se izboljša prenašanje zdravila;
- Nasvet bolnikom glede:
  - potrebe po vzdrževanju diete z majhnim vnosom maščob (tj. bolniki morajo biti na dieti, s katero manj kot 20 % energije dobijo iz maščob);
  - časovnega razporeda jemanja zdravila (zdravilo Lojuxta se sme jemati samo na prazen želodec, vsaj 2 uri po večerji);
  - potrebe po jemanju dnevnih prehranskih dodatkov (tj. 400 i.e. vitamina E, približno 200 mg linolne kisline, 110 mg eikozapentaenojske kisline (EPA), 210 mg alfa-linolenske kisline (ALA) in 80 mg dokozaheksaenojske kisline (DHA) na dan).

Jetrni dogodki, povezani s povišano ravnijo aminotransferaz, in napredujoča jetrna bolezen

- Podatki o kontraindikacijah pri bolnikih z zmerno ali hudo potrjeno jetrno okvaro/boleznijo, vključno z bolniki z nepojasnjenimi stalno nenormalnimi rezultati preiskav delovanja jeter;
- Podatki o kliničnih ugotovitvah (tj. povišanih ravneh jetrnih encimov in steatozi) pri preskušancih, zdravljenih z zdravilom Lojuxta med razvojno fazo;
- Nasvet o previdnosti, če se zdravilo Lojuxta uporablja z drugimi hepatotoksičnimi zdravili, in o razmisleku o pogostejšem spremljanju rezultatov jetrnih preiskav;
- Nasvet za bolnike o tveganju sočasnega uživanja alkohola;
- Nasvet o spremljanju delovanja jeter (merjenju jetrnih encimov in celokupnega bilirubina) pred ter med zdravljenjem z zdravilom Lojuxta in rednem presejanju, s katerim se ugotavlja prisotnost steatohepatitisa ter jetrne fibroze, vključno s posebnimi podrobnostmi preiskav za presejanje ob izhodišču in nato enkrat na leto:
  - slikanje za preverjanje elastičnosti tkiva, npr. Fibroscan, prehodna elastografija (ARFI), ali magnetnoresonančna (MR) elastografija;
  - merjenje bioloških označevalcev in/ali metode za ocenjevanje. To mora vključevati vsaj en označevalec iz vsake od naslednjih kategorij:
    - gama-GT, raven albumina v serumu (jetrna poškodba);
    - C-reaktivni protein z veliko občutljivostjo (hs-CRP), hitrost sedimentacije eritrocitov (ESR), fragment citokeratina-18 (CK-18), preiskava za NASH (vnetje jeter);
    - izboljšana preiskava za jetrno fibrozo (ELF), Fibrometer, razmerje AST/ALT, rezultat Fib-4, Fibrotest (jetrna fibroza).

Uporaba pri ženskah v rodni dobi

- Lomitapid je bil v predkliničnih študijah teratogen, zato je kontraindiciran pri nosečnicah ali ženskah, ki lahko zanosijo. Ženskam, ki zanosijo, je treba svetovati in jih napotiti k strokovnjaku za teratologijo;
- Pred uvedbo zdravljenja pri ženskah v rodni dobi:
  - je treba potrditi odsotnost nosečnosti;

- omogočiti ustrezno svetovanje glede učinkovitih kontracepcijskih metod in uvesti učinkovito kontracepcijo;
- Opozorilo o morebitni izgubi učinkovitosti peroralnih kontracepcijskih sredstev zaradi diareje ali bruhanja in potrebi po dodatni kontracepciji 7 dni po izginotju simptomov;
- Ženske se morajo takoj posvetovati s svojim zdravnikom, če menijo, da bi bile lahko noseče.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

- Podatki o interakcijah z zaviralci in induktorji CYP3A4, kumarinskimi antikoagulanti, statini, substrati P-gp, peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, smolami, ki vežejo žolčno kislino, ter sokom grenivke;
- Pomembnost nadomeščanja maščobnih kislin in liposolubilnih vitaminov;
- Bolnikovo upoštevanje režima nadomeščanja je treba preverjati pri rednih načrtovanih obiskih. Prav tako je treba poudariti njegovo pomembnost.

Izobraževalno gradivo za bolnike

Informacije, da se lahko izobraževalno gradivo za bolnike, priloženo paketu gradiv za zdravnike, uporabi za svetovanje bolnikom.
Vsi bolniki, pri katerih se uvede zdravljenje z zdravilom Lojuxta, morajo prejeti izvod vodnika za bolnika in opozorilno kartico za bolnika.
Bolnike je treba poučiti o nujnosti, da imajo opozorilno kartico za bolnika ves čas pri sebi in jo pokažejo vsakemu zdravniku, ki jih zdravi.

Svetovni opazovalni register za ocenjevanje lomitapida (LOWER - Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry)

Podatki o obstoju in pomembnosti registra, ki je namenjen sistematičnemu zbiranju podatkov o varnost ter učinkovitosti izidov pri bolnikih, zdravljenih z lomitapidom.
Zdravnikom priporočamo, da vse bolnike, zdravljene z zdravilom Lojuxta, vključijo v svetovni register.

Vodnik za bolnike

Vodnik za bolnike mora vsebovati naslednje ključne elemente:
- Ne jemljite zdravila Lojuxta, če imate težave z jetri ali nenormalne rezultate preiskav delovanja jeter;
- Informacije, da lahko lomitapid povzroči težave z jetri;
- Potrebo po obveščanju svojega zdravnika o kakršnih koli težavah z jetri v preteklosti;
- Potrebo po obveščanju zdravnika o vseh drugih zdravilih, ki jih jemljejo, saj je treba biti še posebej previden, če se sočasno jemljejo zdravila, ki lahko povzročijo težave z jetri;
- Simptome jetrne bolezni, pri katerih se mora bolnik posvetovati z zdravnikom;
- Obrazložitev preiskav (slikanje in krvne preiskave), potrebnih za preverjanje delovanja jeter, in pomembnost njihovega rednega opravljanja;
- Informacije, da je bil lomitapid v predkliničnih študijah teratogeno, zato se ne sme jemati med nosečnostjo ali uporabljati pri bolnicah, ki poskušajo zanositi;
- Ženske v rodni dobi morajo uporabljati ustrezno kontracepcijo in morajo takoj obvestiti zdravnika, če sumijo, da bi bile lahko noseče;
- Zdravilo Lojuxta lahko povzroči drisko in bruhanje. V tem primeru morajo bolnice, ki uporabljajo peroralna kontracepcijska sredstva, uporabljati dodatne kontracepcijske metode 7 dni po izginotju simptomov;
- Podatke o medsebojnem delovanju z zaviralci in induktorji CYP3A4, kumarinskimi antikoagulanti, statini, substrati P-gp, peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, smolami, ki vežejo žolčno kislino;
- Potrebo po izogibanju alkoholu;
- Potrebo po izogibanju soku grenivke;
- Pomembnost nadomeščanja maščobnih kislin in vitaminov, topnih v maščobi (vitamin E);

- Informacije o pomembnosti upoštevanja diete z majhnim vnosom maščob (diete, pri kateri bolnik dobi manj kot 20 % energije iz maščob);
- Informacije o jemanju zdravila Lojuxta zvečer z vodo, vsaj 2 uri po večerji, in brez hrane;
- Podatki o obstoju in pomembnosti svetovnega opazovalnega registra za ocenjevanje lomitapida, ki je namenjen sistematičnemu zbiranju podatkov o varnosti ter učinkovitosti izidov pri bolnikih, zdravljenih z lomitapidom.

Opozorilna kartica za bolnika

Namen opozorilne kartice za bolnika je obveščanje zdravnikov o morebitnem medsebojnem delovanju z drugimi zdravili, preden predpišejo katero koli dodatno zdravilo. Bolnikom je treba naročiti, naj imajo to kartico ves čas pri sebi in naj jo pokažejo vsakemu zdravniku, ki jih zdravi.
Ta kartica vključuje informacije o medsebojnem delovanju z:

- zaviralci CYP 3A4
- induktorji CYP 3A4
- kumarinskimi antikoagulanti
- statini
- substrati P-gp
- estrogenskimi peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	**Do datuma**
Neintervencijska študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): da bi ocenil učinek zdravljenja z lomitapidom na pomembne neželene srčno-žilne dogodke (MACE - major adverse cardiovascular events), mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate opazovalne, multicentrične, dolgoročne, odprte, retrospektivne in prospektivne študije pri bolnikih v EU s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo.	30. junij 2027

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	**Do datuma**
Register LOWER – dolgotrajna prospektivna opazovalna študija za sistematično zbiranje podatkov o varnosti ter učinkovitosti izidov pri bolnikih, zdravljenih z lomitapidom, in oceno pojavnosti ter izidov nosečnosti pri ženskah v rodni dobi, zdravljenih z lomitapidom, ki se odločijo za nadaljevanje nosečnosti po posvetovanju s teratologom. Predlagatelj bo uvedel dolgotrajno prospektivno opazovalno študijo, s katero bo sistematično zbiral podatke o izidih, povezanih z varnostjo in učinkovitostjo, pri bolnikih, zdravljenih z lomitapidom. Cilji študije so: • Pri bolnikih, zdravljenih z lomitapidom, oceniti pojavnost: o jetrnih dogodkov o prebavnih dogodkov o tumorjev tankega črevesa, jeter, debelega črevesa in pankreasa o dogodkov, povezanih s koagulopatijo o velikih neželenih kardiovaskularnih dogodkov o smrti, vključno z vzrokom smrti • Oceniti pojavnost in izide nosečnosti pri ženskah v rodni dobi, zdravljenih z lomitapidom, ki se odločijo za nadaljevanje nosečnosti po posvetovanju s teratologom. Rezultat primarnega interesa so večje prirojene anomalije. • Oceniti dolgotrajno učinkovitost lomitapida pri vzdrževanju ravni lipidov v serumu v klinični praksi. • Oceniti, ali zdravniki, ki predpišejo lomitapid, upoštevajo priporočila glede presejanja in spremljanja, kot je navedeno v podatkih o zdravilu ter izobraževalnem gradivu.	Letno poročilo se bo priložilo v času ponovne letne ocene.

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

ŠKATLA IN PLASTENKA (5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg in 60 mg)

1. IME ZDRAVILA

Lojuxta 5 mg trde kapsule
Lojuxta 10 mg trde kapsule
Lojuxta 20 mg trde kapsule
Lojuxta 30 mg trde kapsule
Lojuxta 40 mg trde kapsule
Lojuxta 60 mg trde kapsule
lomitapid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje lomitapidijev mesilat, v količini, ki ustreza 5 mg lomitapida.
Ena trda kapsula vsebuje lomitapidijev mesilat, v količini, ki ustreza 10 mg lomitapida.
Ena trda kapsula vsebuje lomitapidijev mesilat, v količini, ki ustreza 20 mg lomitapida.
Ena trda kapsula vsebuje lomitapidijev mesilat, v količini, ki ustreza 30 mg lomitapida.
Ena trda kapsula vsebuje lomitapidijev mesilat, v količini, ki ustreza 40 mg lomitapida.
Ena trda kapsula vsebuje lomitapidijev mesilat, v količini, ki ustreza 60 mg lomitapida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trde kapsule
28 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi pod 30 °C.
Plastenka naj bo tesno zaprta, da vsebino zaščitite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

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

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Lojuxta 5 mg trde kapsule
Lojuxta 10 mg trde kapsule
Lojuxta 20 mg trde kapsule
lomitapid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Lojuxta in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lojuxta
3. Kako jemati zdravilo Lojuxta
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lojuxta
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Lojuxta in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Lojuxta vsebuje zdravilno učinkovino, imenovano lomitapid. Lomitapid je „učinkovina, ki spreminja lipide“, in deluje tako, da zavira delovanje „mikrosomalnega proteina za prenos trigliceridov“. Ta protein je v jetrih in celicah črevesa, kjer je vključen v sestavljanje maščobnih snovi v večje dele, ki se nato sprostijo v krvni obtok. Ker zdravilo zavira ta protein, zmanjša raven maščob in holesterola (lipidov) v krvi.

Zdravilo Lojuxta se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z zelo visoko ravnjo holesterola, ki je posledica dednega stanja (homozigotne družinske hiperholesterolemije ali HoFH). Navadno se prenese z očeta in matere, ki sta visoke ravni holesterola podedovala od svojih staršev. Ravni bolnikovega „slabega“ holesterola so visoke že v zgodnjih letih življenja. „Slab“ holesterol lahko pri nizki starosti povzroči srčno kap, možgansko kap ali druge dogodke. Zdravilo Lojuxta se skupaj z dieto z majhnim vnosom maščob in drugimi oblikami zdravljenja za zniževanje ravni lipidov uporablja za zniževanje ravni holesterola.

Zdravilo Lojuxta lahko zniža ravni naslednjih parametrov v krvi:
- holesterola iz lipoproteinov majhne gostote (LDL) („slabega“ holesterola);
- celokupnega holesterola;
- apolipoproteina B, proteina, ki prenaša „slab holesterol“ po krvi;
- trigliceridov (maščobe v krvnem obtoku).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lojuxta

Ne jemljite zdravila Lojuxta

- če ste alergični na lomitapid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate težave z jetri ali nepojasnjene nenormalne rezultate jetrnih preiskav;
- če imate črevesne težave ali ne morete absorbirati hrane iz črevesa;
- če jemljete več kot 40 mg simvastatina na dan (drugega zdravila za zniževanje ravni holesterola, glejte poglavje „Druga zdravila in zdravilo Lojuxta”);
- če jemljete kakršna koli zdravila, ki vplivajo na način razgradnje lomitapida v telesu:
    - itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol, posakonazol (za zdravljenje glivičnih okužb),
    - telitromicin, klaritromicin, eritromicin (za zdravljenje bakterijskih okužb),
    - indinavir, nelfinavir, sakvinavir, ritonavir (za zdravljenje okužbe z virusom HIV);
    - diltiazem, verapamil (za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali angine pektoris) in dronedaron (za uravnavanje srčnega ritma);
- če ste noseči, načrtujete zanositev ali menite, da bi lahko bili noseči (glejte poglavje 2 „Nosečnost in dojenje“).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Lojuxta se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate težave z jetri, vključno z jetrnimi težavami med jemanjem drugih zdravil.
  Te kapsule lahko povzročijo neželene učinke, ki lahko vključujejo tudi simptome težav z jetri. Neželeni učinki so navedeni v poglavju 4. Če se kateri koli od teh znakov ali simptomov pojavi pri vas, o tem **nemudoma obvestite zdravnika**, saj jih lahko povzroča poškodba jeter. Zdravnik bo krvno preiskavo, s katero bo preveril delovanje jeter, opravil pred začetkom jemanja teh kapsul, ob povečanju odmerka in potem redno med zdravljenjem. Krvne preiskave zdravniku pomagajo prilagajati vaš odmerek. Če preiskave pokažejo težave z jetri, se bo zdravnik morda odločil, da zmanjša odmerek ali prekine zdravljenje.

V nekaterih primerih lahko pride do izgube tekočine/dehidracije, npr. v primeru bruhanja, slabosti in driske. Pomembno je preprečiti dehidracijo z zadostnim pitjem tekočin (glejte poglavje 4).

Otroci in mladostniki

Pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, niso opravili nobenih študij, zato uporaba tega zdravila pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo Lojuxta

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Na delovanje zdravila Lojuxta lahko vplivajo druga zdravila. Skupaj z zdravilom Lojuxta ne jemljite naslednjih zdravil:

- nekatera zdravila za zdravljenje bakterijske ali glivične okužbe ali okužbe z virusom HIV (glejte poglavje 2 „Ne jemljite zdravila Lojuxta“);
- nekatera zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali angine pektoris ali za uravnavanje srčnega ritma (glejte poglavje 2 „Ne jemljite zdravila Lojuxta“).

Prav tako obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil, saj bo zdravnik morda moral spremeniti vaš odmerek zdravila Lojuxta:

- zdravila za zniževanje ravni holesterola (npr. atorvastatin),
- kombinirana peroralna kontracepcijska sredstva (npr. etinilestradiol, norgestimat),
- glukokortikoidi (npr. beklometazon, prednizolon), steroidna zdravila za zdravljenje vnetja pri boleznih, kot sta huda astma ali artritis,
- zdravila za zdravljenje raka (npr. bikalutamid, lapatinib, metotreksat, nilotinib, pazopanib, tamoksifen) ali slabosti/bruhanja pri zdravljenju raka (npr. fosaprepitant),

- zdravila za zmanjšanje dejavnosti imunskega sistema (npr. ciklosporin, takrolimus),
- zdravila za zdravljenje bakterijskih ali glivičnih okužb (npr. nafcilin, azitromicin, roksitromicin, klotrimazol),
- zdravila za zdravljenje in preprečevanje krvnih strdkov (npr. cilostazol, ticagrelor),
- zdravila za zdravljenje angine pektoris – bolečine v prsnem košu, ki jo povzroča srce (npr. ranolazin),
- zdravila za zniževanje krvnega tlaka (npr. amlodipin, lacidipin),
- zdravila za uravnavanje srčnega ritma (npr. amjodaron),
- zdravila za zdravljenje epilepsije (npr. fenobarbital, karbamazepin, fenitoin),
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (npr. pioglitazon, linagliptin),
- zdravila za zdravljenje tuberkuloze (npr. izoniazid, rifampicin),
- tetraciklinski antibiotiki za zdravljenje okužb, kot so okužbe sečil,
- zdravila za zdravljenje anksioznih motenj (tesnobe) in depresije (npr. alprazolam, fluoksetin, fluvoksamin),
- antacidi (npr. ranitidin, cimetidin),
- aminoglutetimid – zdravilo za zdravljenje Cushingovega sindroma,
- zdravila za zdravljenje hude mozoljavosti (npr. izotretinoin),
- paracetamol – za zdravljenje bolečine,
- zdravila za zdravljenje cistične fibroze (npr. ivakaftor),
- zdravila za zdravljenje urinarne inkontinence (npr. propiverin),
- zdravila za zdravljenje nizkih ravni natrija v krvi (npr. tolvaptan),
- zdravila za zdravljenje čezmerne dnevne zaspanosti (npr. modafinil),
- nekatera zdravila rastlinskega izvora:
    - šentjanževka (za zdravljenje depresije),
    - ginko (za izboljšanje spomina),
    - kanadski zlati koren (za zdravljenje vnetja in okužbe).

Zdravilo Lojuxta lahko vpliva na delovanje drugih zdravil. Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- peroralna kontracepcijska sredstva (glejte poglavje 2 „Nosečnost in dojenje“),
- druga zdravila za zniževanje ravni holesterola, kot so:
    - statini, kot je simvastatin. Tveganje jetrne poškodbe se poveča, če se to zdravilo uporablja sočasno s statini. Lahko se pojavita tudi bolečina v mišicah (mialgija) ali šibkost v mišicah (miopatija). **Takoj se posvetujte z zdravnikom, če imate kakršno koli nepojasnjeno bolečino, občutljivost ali šibkost v mišicah.** Če simvastatin uporabljate sočasno z zdravilom Lojuxta, odmerek simvastatina ne sme biti večji od 40 mg (glejte poglavje 2 „Ne jemljite zdravila Lojuxta“),
- kumarinski antikoagulanti za redčenje krvi (npr, varfarin),
- zdravila za zdravljenje raka (npr. everolimus, imatinib, lapatinib, nilotinib, topotekan),
- zdravila za zmanjšanje dejavnosti imunskega sistema (npr. sirolimus),
- zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV (npr. maravirok),
- zdravila za zdravljenje in preprečevanje krvnih strdkov (npr. dabigatran eteksilat),
- zdravila za zdravljenje angine pektoris – bolečine v prsnem košu, ki jo povzroča srce (npr. ranolazin),
- zdravila za zniževanje krvnega tlaka (npr. talinolol, aliskiren, ambrisentan),
- zdravila za uravnavanje srčnega ritma (npr. digoksin),
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (npr. saksagliptin, sitagliptin),
- zdravila za zdravljenje protina (npr. kolhicin),
- zdravila za zdravljenje nizke ravni natrija v krvi (npr. tolvaptan),
- antihistaminiki za zdravljenje senenega nahoda (npr. feksofenadin).

Zdravilo Lojuxta skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

- Ne uživajte soka grenivke v nobeni obliki.
- Uporaba alkohola med zdravljenjem z zdravilom Lojuxta ni priporočljiva.
- Če uživate olje poprove mete ali plodove grenkega pomarančevca, bo morda treba prilagoditi odmerek zdravila Lojuxta.
- Da zmanjšate možnost želodčnih težav, morate med jemanjem tega zdravila vzdrževati dieto z majhnim vnosom maščob. Sodelujte z nutricionistom, ki vam bo svetoval, kako se prehranjevati med jemanjem zdravila Lojuxta.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, načrtujete zanositev ali menite, da bi lahko bili noseči, ne jemljite tega zdravila, saj lahko škoduje nerojenemu otroku. Če med jemanjem tega zdravila zanosite, se nemudoma posvetujte z zdravnikom in prekinite jemanje kapsul.

Nosečnost

- Pred začetkom zdravljenja je treba potrditi, da niste noseči in da uporabljate učinkovito kontracepcijo po navodilih zdravnika. Če uporabljate kontracepcijske tablete in imate epizodo driske ali bruhanja, ki traja vsaj 2 dneva, morate 7 dni po izginotju simptomov uporabljati dodatno metodo kontracepcije (npr. kondome, diafragmo).
- Če se po začetku zdravljenja z zdravilom Lojuxta odločite, da bi radi zanosili, se o tem posvetujte z zdravnikom, saj bo treba spremeniti zdravljenje.

Dojenje

- Ni znano, ali zdravilo Lojuxta prehaja v materino mleko. Če dojite ali načrtujete dojenje, se o tem posvetujte z zdravnikom. Zdravnik vam bo morda svetoval, da prekinete jemanje zdravila Lojuxta ali pa da prenehate dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravljenje lahko vpliva na sposobnost uporabe vozil in strojev. Če ste med zdravljenjem omotični, ne uporabljajte vozil ali strojev, dokler se ne počutite bolje.

Zdravilo Lojuxta vsebuje laktozo in natrij

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na kapsulo, kar v bistvu pomeni „brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo Lojuxta

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Te kapsule vam mora predpisati zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem lipidnih motenj, ki vas bo redno spremljal.

Priporočeni začetni odmerek je 5-miligramska kapsula enkrat na dan. Zdravnik lahko postopoma in počasi odmerek povečuje do največ 60 mg na dan. Zdravnik vam bo povedal:

- kakšen odmerek morate jemati in kako dolgo;
- kdaj povečati ali zmanjšati odmerek.

Odmerka ne spreminjajte sami.

- To zdravilo vzemite enkrat na dan, zvečer s kozarcem vode, vsaj 2 uri po večerji (glejte poglavje 2 „Zdravilo Lojuxta skupaj s hrano, pijačo in alkoholom").
- Tega zdravila ne jemljite skupaj s hrano, saj lahko povzroči želodčne težave (glejte poglavje 2 „Zdravilo Lojuxta skupaj s hrano, pijačo in alkoholom").

- Če jemljete drugo zdravilo za zniževanje ravni holesterola, ki veže žolčne kisline, kot je holesevelam ali holestiramin, to zdravilo vzemite vsaj **4 ure pred uporabo zdravila Lojuxta ali vsaj 4 ure po njej**.

Zaradi možnih interakcij z drugimi zdravili lahko zdravnik spremeni čas v dnevu, ko boste zdravilo jemali. Druga možnost je, da zdravnik zmanjša vaš odmerek zdravila Lojuxta. Zdravnika obvestite o vseh spremembah zdravil, ki jih jemljete.

Med jemanjem tega zdravila morate vsak dan jemati tudi dodatke vitamina E in esencialnih maščobnih kislin (omega-3 in omega-6). Običajni odmerek, ki ga morate vzeti, je naveden spodaj. Obrnite se na zdravnika ali nutricionista, ki vam bo svetoval, kje dobiti ta prehranska dopolnila. Glejte poglavje 2 „Zdravilo Lojuxta skupaj s hrano, pijačo in alkoholom“.

Dnevna količina	
Vitamin E	400 i.e.*
Omega-3	**približno**
EPA	110 mg*
DHA	80 mg
ALA	210 mg
Omega-6	
Linolna kislina	200 mg

*** i.e. – mednarodne enote, mg – miligrami**

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Lojuxta, kot bi smeli
Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Lojuxta
Vzemite normalni odmerek ob običajnem času naslednji dan. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Lojuxta
Če prenehate jemati to zdravilo, se lahko ravni holesterola spet povišajo. Preden prenehate jemati to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki:
- pogosto so poročali o nenormalnih izvidih krvnih preiskav delovanja jeter (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov). Znaki in simptomi težav z jetri so:
  - slabost,
  - bruhanje,
  - bolečina v želodcu,
  - bolečina v mišicah,
  - povišana telesna temperatura,
  - porumenelost kože ali beločnice (belega dela oči),
  - večja utrujenost, kot običajno,
  - občutek, kot da imate gripo.

Če imate katerega koli od teh simptomov, **se nemudoma posvetujte z zdravnikom**, saj se ta lahko odloči, da prekine zdravljenje.

Pojavili so se tudi naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):
- driska,
- slabost in bruhanje,
- bolečina ali neugodje v trebuhu ali napihnjenost trebuha,
- zmanjšan tek,
- prebavne motnje,
- vetrovi,
- zaprtost,
- izguba telesne mase.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):
- vnetje želodca in črevesa, ki povzroča drisko ter bruhanje,
- regurgitacija (vračanje hrane iz želodca),
- riganje,
- občutek nepopolnega odvajanja blata, nujnost odvajanja blata,
- krvavitev iz danke ali kri v blatu,
- omotica, glavobol, migrena,
- utrujenost, pomanjkanje energije ali splošna šibkost,
- povečana, poškodovana ali zamaščena jetra,
- vijoličasto obarvanje kože, trdne izbokline na koži, izpuščaj, rumene izbokline na koži,
- spremembe izvidov preiskav strjevanja krvi,
- spremembe števila krvnih celic,
- znižanje ravni kalija, karotena, vitamina E, vitamina K v krvi,
- mišični krči.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):
- gripa ali prehlad, povišana telesna temperatura, vnetje sinusov, kašelj,
- majhno število rdečih krvničk (anemija),
- dehidracija, suha usta,
- povečan tek,
- pekoč ali zbadajoč občutek na koži,
- otekanje očesa,
- razjeda ali boleče mesto v grlu ali žrelu,
- bruhanje krvi,
- suha koža,
- mehur,
- čezmerno potenje,
- bolečina ali otekanje sklepa, bolečina v dlaneh ali stopalih,
- bolečina v mišicah,
- kri ali beljakovine v urinu,
- bolečina v prsnem košu,
- spremembe pri hoji,
- nenormalni izvidi preiskav delovanja pljuč.

Neznana pogostnost(pogostnosti iz razpoložljivih podatkovni mogoče oceniti)
- izpadanje las (alopecija),
- bolečina v mišicah (mialgija),
- izguba tekočine, ki lahko povzroči glavobol, suha usta, omotico, utrujenost ali nezavest (dehidracija).

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih

lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Lojuxta

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki ali škatli poleg oznake „Uporabno do“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Lojuxta

- Učinkovina je lomitapid.
  Lojuxta 5 mg: ena trda kapsula vsebuje lomitapidijev mesilat, v količini, ki ustreza 5 mg lomitapida.
  Lojuxta 10 mg: ena trda kapsula vsebuje lomitapidijev mesilat, v količini, ki ustreza 10 mg lomitapida.
  Lojuxta 20 mg: ena trda kapsula vsebuje lomitapidijev mesilat, v količini, ki ustreza 20 mg lomitapida.
- Druge sestavine zdravila so: predgelirani škrob, natrijev karboksimetilškrob (tip A), mikrokristalna celuloza, laktoza monohidrat, koloidni brezvodni silicijev dioksid in magnezijev stearat (glejte poglavje 2: Zdravilo Lojuxta vsebuje laktozo in natrij)

Ovojnica kapsule:

- Ovojnica kapsul 5 mg in 10 mg vsebuje želatino, titanov oksid (E 171) in rdeči železov oksid (E 172).
- Ovojnica kapsul 20 mg vsebuje želatino in titanov oksid (E 171).
- Vse kapsule vsebujejo užitno črnilo za tiskanje.

Izgled zdravila Lojuxta in vsebina pakiranja

- Zdravilo Lojuxta 5 mg je trda kapsula z oranžnim pokrovčkom/oranžnim telesom s črnima oznakama „5 mg“ na telesu in „A733“ na pokrovčku.
- Zdravilo Lojuxta 10 mg je trda kapsula z oranžnim pokrovčkom/belim telesom s črnima oznakama „10 mg“ na telesu in „A733“ na pokrovčku.
- Zdravilo Lojuxta 20 mg je trda kapsula z belim pokrovčkom/belim telesom s črnima oznakama „20 mg“ na telesu in „A733“ na pokrovčku.

Velikosti pakiranja:
28 kapsul

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italija

Proizvajalec
Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

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

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

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

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

Deutschland
Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

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

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

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

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

Österreich
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: https://www.ema.europa.eu

Navodilo za uporabo

Lojuxta 30 mg trde kapsule
Lojuxta 40 mg trde kapsule
Lojuxta 60 mg trde kapsule
lomitapid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Lojuxta in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lojuxta
3. Kako jemati zdravilo Lojuxta
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lojuxta
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Lojuxta in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Lojuxta vsebuje zdravilno učinkovino, imenovano lomitapid. Lomitapid je „učinkovina, ki spreminja lipide“, in deluje tako, da zavira delovanje „mikrosomalnega proteina za prenos trigliceridov“. Ta protein je v jetrih in celicah črevesa, kjer je vključen v sestavljanje maščobnih snovi v večje dele, ki se nato sprostijo v krvni obtok. Ker zdravilo zavira ta protein, zmanjša raven maščob in holesterola (lipidov) v krvi.

Zdravilo Lojuxta se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z zelo visoko ravnjo holesterola, ki je posledica dednega stanja (homozigotne družinske hiperholesterolemije ali HoFH). Navadno se prenese z očeta in matere, ki sta visoke ravni holesterola podedovala od svojih staršev. Ravni bolnikovega „slabega“ holesterola so visoke že v zgodnjih letih življenja. „Slab“ holesterol lahko pri nizki starosti povzroči srčno kap, možgansko kap ali druge dogodke. Zdravilo Lojuxta se skupaj z dieto z majhnim vnosom maščob in drugimi oblikami zdravljenja za zniževanje ravni lipidov uporablja za zniževanje ravni holesterola.

Zdravilo Lojuxta lahko zniža ravni naslednjih parametrov v krvi:
- holesterola iz lipoproteinov majhne gostote (LDL) („slabega“ holesterola);
- celokupnega holesterola;
- apolipoproteina B, proteina, ki prenaša „slab holesterol“ po krvi;
- trigliceridov (maščobe v krvnem obtoku).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lojuxta

Ne jemljite zdravila Lojuxta

- če ste alergični na lomitapid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate težave z jetri ali nepojasnjene nenormalne rezultate jetrnih preiskav;
- če imate črevesne težave ali ne morete absorbirati hrane iz črevesa;
- če jemljete več kot 40 mg simvastatina na dan (drugega zdravila za zniževanje ravni holesterola, glejte poglavje „Druga zdravila in zravilo Lojuxta“);
- če jemljete kakršna koli zdravila, ki vplivajo na način razgradnje lomitapida v telesu:
    - itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol, posakonazol (za zdravljenje glivičnih okužb),
    - telitromicin, klaritromicin, eritromicin (za zdravljenje bakterijskih okužb),
    - indinavir, nelfinavir, sakvinavir, ritonavir (za zdravljenje okužbe z virusom HIV);
    - diltiazem, verapamil (za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali angine pektoris) in dronedaron (za uravnavanje srčnega ritma);
- če ste noseči, načrtujete zanositev ali menite, da bi lahko bili noseči (glejte poglavje 2 „Nosečnost in dojenje“).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Lojuxta se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate težave z jetri, vključno z jetrnimi težavami med jemanjem drugih zdravil.
  Te kapsule lahko povzročijo neželene učinke, ki lahko vključujejo tudi simptome težav z jetri. Neželeni učinki so navedeni v poglavju 4. Če se kateri koli od teh znakov ali simptomov pojavi pri vas, o tem **nemudoma obvestite zdravnika**, saj jih lahko povzroča poškodba jeter. Zdravnik bo krvno preiskavo, s katero bo preveril delovanje jeter, opravil pred začetkom jemanja teh kapsul, ob povečanju odmerka in potem redno med zdravljenjem. Krvne preiskave zdravniku pomagajo prilagajati vaš odmerek. Če preiskave pokažejo težave z jetri, se bo zdravnik morda odločil, da zmanjša odmerek ali prekine zdravljenje.

V nekaterih primerih lahko pride do izgube tekočine/dehidracije, npr. v primeru bruhanja, slabosti in driske. Pomembno je preprečiti dehidracijo z zadostnim pitjem tekočin (glejte poglavje 4).

Otroci in mladostniki

Pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, niso opravili nobenih študij, zato uporaba tega zdravila pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo Lojuxta

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Na delovanje zdravila Lojuxta lahko vplivajo druga zdravila. Skupaj z zdravilom Lojuxta ne jemljite naslednjih zdravil:

- nekatera zdravila za zdravljenje bakterijske ali glivične okužbe ali okužbe z virusom HIV (glejte poglavje 2 „Ne jemljite zdravila Lojuxta“);
- nekatera zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali angine pektoris ali za uravnavanje srčnega ritma (glejte poglavje 2 „Ne jemljite zdravila Lojuxta“).

Prav tako obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil, saj bo zdravnik morda moral spremeniti vaš odmerek zdravila Lojuxta:

- zdravila za zniževanje ravni holesterola (npr. atorvastatin),
- kombinirana peroralna kontracepcijska sredstva (npr. etinilestradiol, norgestimat),
- glukokortikoidi (npr. beklometazon, prednizolon), steroidna zdravila za zdravljenje vnetja pri boleznih, kot sta huda astma ali artritis,
- zdravila za zdravljenje raka (npr. bikalutamid, lapatinib, metotreksat, nilotinib, pazopanib, tamoksifen) ali slabosti/bruhanja pri zdravljenju raka (npr. fosaprepitant),

- zdravila za zmanjšanje dejavnosti imunskega sistema (npr. ciklosporin, takrolimus),
- zdravila za zdravljenje bakterijskih ali glivičnih okužb (npr. nafcilin, azitromicin, roksitromicin, klotrimazol),
- zdravila za zdravljenje in preprečevanje krvnih strdkov (npr. cilostazol, ticagrelor),
- zdravila za zdravljenje angine pektoris – bolečine v prsnem košu, ki jo povzroča srce (npr. ranolazin),
- zdravila za zniževanje krvnega tlaka (npr. amlodipin, lacidipin),
- zdravila za uravnavanje srčnega ritma (npr. amjodaron),
- zdravila za zdravljenje epilepsije (npr. fenobarbital, karbamazepin, fenitoin),
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (npr. pioglitazon, linagliptin),
- zdravila za zdravljenje tuberkuloze (npr. izoniazid, rifampicin),
- tetraciklinski antibiotiki za zdravljenje okužb, kot so okužbe sečil,
- zdravila za zdravljenje anksioznih motenj (tesnobe) in depresije (npr. alprazolam, fluoksetin, fluvoksamin),
- antacidi (npr. ranitidin, cimetidin),
- aminoglutetimid – zdravilo za zdravljenje Cushingovega sindroma,
- zdravila za zdravljenje hude mozoljavosti (npr. izotretinoin),
- paracetamol – za zdravljenje bolečine,
- zdravila za zdravljenje cistične fibroze (npr. ivakaftor),
- zdravila za zdravljenje urinarne inkontinence (npr. propiverin),
- zdravila za zdravljenje nizkih ravni natrija v krvi (npr. tolvaptan),
- zdravila za zdravljenje čezmerne dnevne zaspanosti (npr. modafinil),
- nekatera zdravila rastlinskega izvora:
    - šentjanževka (za zdravljenje depresije),
    - ginko (za izboljšanje spomina),
    - kanadski zlati koren (za zdravljenje vnetja in okužbe).

Zdravilo Lojuxta lahko vpliva na delovanje drugih zdravil. Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- peroralna kontracepcijska sredstva (glejte poglavje 2 „Nosečnost in dojenje“),
- druga zdravila za zniževanje ravni holesterola, kot so:
    - statini, kot je simvastatin. Tveganje jetrne poškodbe se poveča, če se to zdravilo uporablja sočasno s statini. Lahko se pojavita tudi bolečina v mišicah (mialgija) ali šibkost v mišicah (miopatija). **Takoj se posvetujte z zdravnikom, če imate kakršno koli nepojasnjeno bolečino, občutljivost ali šibkost v mišicah.** Če simvastatin uporabljate sočasno z zdravilom Lojuxta, odmerek simvastatina ne sme biti večji od 40 mg (glejte poglavje 2 „Ne jemljite zdravila Lojuxta“),
- kumarinski antikoagulanti za redčenje krvi (npr, varfarin),
- zdravila za zdravljenje raka (npr. everolimus, imatinib, lapatinib, nilotinib, topotekan),
- zdravila za zmanjšanje dejavnosti imunskega sistema (npr. sirolimus),
- zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV (npr. maravirok),
- zdravila za zdravljenje in preprečevanje krvnih strdkov (npr. dabigatran eteksilat),
- zdravila za zdravljenje angine pektoris – bolečine v prsnem košu, ki jo povzroča srce (npr. ranolazin),
- zdravila za zniževanje krvnega tlaka (npr. talinolol, aliskiren, ambrisentan),
- zdravila za uravnavanje srčnega ritma (npr. digoksin),
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (npr. saksagliptin, sitagliptin),
- zdravila za zdravljenje protina (npr. kolhicin),
- zdravila za zdravljenje nizke ravni natrija v krvi (npr. tolvaptan),
- antihistaminiki za zdravljenje senenega nahoda (npr. feksofenadin).

Zdravilo Lojuxta skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

- Ne uživajte soka grenivke v nobeni obliki.
- Uporaba alkohola med zdravljenjem z zdravilom Lojuxta ni priporočljiva.
- Če uživate olje poprove mete ali plodove grenkega pomarančevca, bo morda treba prilagoditi odmerek zdravila Lojuxta.
- Da zmanjšate možnost želodčnih težav, morate med jemanjem tega zdravila vzdrževati dieto z majhnim vnosom maščob. Sodelujte z nutricionistom, ki vam bo svetoval, kako se prehranjevati med jemanjem zdravila Lojuxta.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, načrtujete zanositev ali menite, da bi lahko bili noseči, ne jemljite tega zdravila, saj lahko škoduje nerojenemu otroku. Če med jemanjem tega zdravila zanosite, se nemudoma posvetujte z zdravnikom in prekinite jemanje kapsul.

Nosečnost

- Pred začetkom zdravljenja je treba potrditi, da niste noseči in da uporabljate učinkovito kontracepcijo po navodilih zdravnika. Če uporabljate kontracepcijske tablete in imate epizodo driske ali bruhanja, ki traja vsaj 2 dneva, morate 7 dni po izginotju simptomov uporabljati dodatno metodo kontracepcije (npr. kondome, diafragmo).
- Če se po začetku zdravljenja z zdravilom Lojuxta odločite, da bi radi zanosili, se o tem posvetujte z zdravnikom, saj bo treba spremeniti zdravljenje.

Dojenje

- Ni znano, ali zdravilo Lojuxta prehaja v materino mleko. Če dojite ali načrtujete dojenje, se o tem posvetujte z zdravnikom. Zdravnik vam bo morda svetoval, da prekinete jemanje zdravila Lojuxta ali pa da prenehate dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravljenje lahko vpliva na sposobnost uporabe vozil in strojev. Če ste med zdravljenjem omotični, ne uporabljajte vozil ali strojev, dokler se ne počutite bolje.

Zdravilo Lojuxta vsebuje laktozo in natrij

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na kapsulo, kar v bistvu pomeni „brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo Lojuxta

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Te kapsule vam mora predpisati zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem lipidnih motenj, ki vas bo redno spremljal.

Priporočeni začetni odmerek je 5-miligramska kapsula enkrat na dan. Zdravnik lahko postopoma in počasi odmerek povečuje do največ 60 mg na dan. Zdravnik vam bo povedal:

- kakšen odmerek morate jemati in kako dolgo;
- kdaj povečati ali zmanjšati odmerek.

Odmerka ne spreminjajte sami.

- To zdravilo vzemite enkrat na dan, zvečer s kozarcem vode, vsaj 2 uri po večerji (glejte poglavje 2 „Zdravilo Lojuxta skupaj s hrano, pijačo in alkoholom").
- Tega zdravila ne jemljite skupaj s hrano, saj lahko povzroči želodčne težave (glejte poglavje 2 „Zdravilo Lojuxta skupaj s hrano, pijačo in alkoholom").

- Če jemljete drugo zdravilo za zniževanje ravni holesterola, ki veže žolčne kisline, kot je holesevelam ali holestiramin, to zdravilo vzemite vsaj **4 ure pred uporabo zdravila Lojuxta ali vsaj 4 ure po njej**.

Zaradi možnih interakcij z drugimi zdravili lahko zdravnik spremeni čas v dnevu, ko boste zdravilo jemali. Druga možnost je, da zdravnik zmanjša vaš odmerek zdravila Lojuxta. Zdravnika obvestite o vseh spremembah zdravil, ki jih jemljete.

Med jemanjem tega zdravila morate vsak dan jemati tudi dodatke vitamina E in esencialnih maščobnih kislin (omega-3 in omega-6). Običajni odmerek, ki ga morate vzeti, je naveden spodaj. Obrnite se na zdravnika ali nutricionista, ki vam bo svetoval, kje dobiti ta prehranska dopolnila. Glejte poglavje 2 „Zdravilo Lojuxta skupaj s hrano, pijačo in alkoholom“.

Dnevna količina	
Vitamin E	400 i.e.*
Omega-3	**približno**
EPA	110 mg*
DHA	80 mg
ALA	210 mg
Omega-6	
Linolna kislina	200 mg

*** i.e. – mednarodne enote, mg – miligrami**

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Lojuxta, kot bi smeli
Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Lojuxta
Vzemite normalni odmerek ob običajnem času naslednji dan. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Lojuxta
Če prenehate jemati to zdravilo, se lahko ravni holesterola spet povišajo. Preden prenehate jemati to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki:
- pogosto so poročali o nenormalnih izvidih krvnih preiskav delovanja jeter (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov). Znaki in simptomi težav z jetri so:
  - slabost,
  - bruhanje,
  - bolečina v želodcu,
  - bolečina v mišicah,
  - povišana telesna temperatura,
  - porumenelost kože ali beločnice (belega dela oči),
  - večja utrujenost, kot običajno,
  - občutek, kot da imate gripo.

Če imate katerega koli od teh simptomov, **se nemudoma posvetujte z zdravnikom**, saj se ta lahko odloči, da prekine zdravljenje.

Pojavili so se tudi naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):
- driska,
- slabost in bruhanje,
- bolečina ali neugodje v trebuhu ali napihnjenost trebuha,
- zmanjšan tek,
- prebavne motnje,
- vetrovi,
- zaprtost,
- izguba telesne mase.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):
- vnetje želodca in črevesa, ki povzroča drisko ter bruhanje,
- regurgitacija (vračanje hrane iz želodca),
- riganje,
- občutek nepopolnega odvajanja blata, nujnost odvajanja blata,
- krvavitev iz danke ali kri v blatu,
- omotica, glavobol, migrena,
- utrujenost, pomanjkanje energije ali splošna šibkost,
- povečana, poškodovana ali zamaščena jetra,
- vijoličasto obarvanje kože, trdne izbokline na koži, izpuščaj, rumene izbokline na koži,
- spremembe izvidov preiskav strjevanja krvi,
- spremembe števila krvnih celic,
- znižanje ravni kalija, karotena, vitamina E, vitamina K v krvi,
- mišični krči.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):
- gripa ali prehlad, povišana telesna temperatura, vnetje sinusov, kašelj,
- majhno število rdečih krvničk (anemija),
- dehidracija, suha usta,
- povečan tek,
- pekoč ali zbadajoč občutek na koži,
- otekanje očesa,
- razjeda ali boleče mesto v grlu ali žrelu,
- bruhanje krvi,
- suha koža,
- mehur,
- čezmerno potenje,
- bolečina ali otekanje sklepa, bolečina v dlaneh ali stopalih,
- bolečina v mišicah,
- kri ali beljakovine v urinu,
- bolečina v prsnem košu,
- spremembe pri hoji,
- nenormalni izvidi preiskav delovanja pljuč.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)
- izpadanje las (alopecija),
- bolečina v mišicah (mialgija),
- izguba tekočine, ki lahko povzroči glavobol, suha usta, omotico, utrujenost ali nezavest (dehidracija).

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih

lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Lojuxta

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki ali škatli poleg oznake „Uporabno do“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Lojuxta

- Učinkovina je lomitapid.
  Lojuxta 30 mg: ena trda kapsula vsebuje lomitapidijev mesilat, v količini, ki ustreza 30 mg lomitapida.
  Lojuxta 40 mg: ena trda kapsula vsebuje lomitapidijev mesilat, v količini, ki ustreza 40 mg lomitapida.
  Lojuxta 60 mg: ena trda kapsula vsebuje lomitapidijev mesilat, v količini, ki ustreza 60 mg lomitapida.
- Druge sestavine zdravila so: predgelirani škrob, natrijev karboksimetilškrob (tip A), mikrokristalna celuloza, laktoza monohidrat, koloidni brezvodni silicijev dioksid in magnezijev stearat (glejte poglavje 2: Zdravilo Lojuxta vsebuje laktozo in natrij)

Ovojnica kapsule:

- Ovojnica kapsul 30 mg vsebuje želatino, titanov oksid (E 171), rdeči železov oksid (E 172) in rumeni železov oksid (E 172).
- Ovojnica kapsul 40 mg vsebuje želatino, titanov oksid (E 171) in rumeni železov oksid (E 172).
- Ovojnica kapsul 60 mg vsebuje želatino, titanov oksid (E 171) in rumeni železov oksid (E 172).
- Vse kapsule vsebujejo užitno črnilo za tiskanje.

Izgled zdravila Lojuxta in vsebina pakiranja

- Zdravilo Lojuxta 30 mg je trda kapsula z oranžnim pokrovčkom/rumenim telesom s črnima oznakama „30 mg“ na telesu in „A733“ na pokrovčku.
- Zdravilo Lojuxta 40 mg je trda kapsula z rumenim pokrovčkom/belim telesom s črnima oznakama „40 mg“ na telesu in „A733“ na pokrovčku.
- Zdravilo Lojuxta 60 mg je trda kapsula z rumenim pokrovčkom/rumenim telesom s črnima oznakama „60 mg“ na telesu in „A733“ na pokrovčku.

Velikosti pakiranja:
28 kapsul

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italija

Proizvajalec
Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

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

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

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

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

Deutschland
Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

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

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

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

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

Österreich
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: https://www.ema.europa.eu.