

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lojuxta 5 mg tvrdé tobolky
Lojuxta 10 mg tvrdé tobolky
Lojuxta 20 mg tvrdé tobolky
Lojuxta 30 mg tvrdé tobolky
Lojuxta 40 mg tvrdé tobolky
Lojuxta 60 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lojuxta 5 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje lomitapidum 5 mg ve formě lomitapidi mesilas

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 70,12 mg laktózy (ve formě monohydrátu) (viz bod 4.4).

Lojuxta 10 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje lomitapidum 10 mg ve formě lomitapidi mesilas

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 140,23 mg laktózy (ve formě monohydrátu) (viz bod 4.4).

Lojuxta 20 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje lomitapidum 20 mg ve formě lomitapidi mesilas

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 129,89 mg laktózy (ve formě monohydrátu) (viz bod 4.4).

Lojuxta 30 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje lomitapidum 30 mg ve formě lomitapidi mesilas

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 194,84 mg laktózy (ve formě monohydrátu) (viz bod 4.4).

Lojuxta 40 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje lomitapidum 40 mg ve formě lomitapidi mesilas

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 259,79 mg laktózy (ve formě monohydrátu) (viz bod 4.4).

Lojuxta 60 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje lomitapidum 60 mg ve formě lomitapidi mesilas

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 389,68 mg laktózy (ve formě monohydrátu) (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Lojuxta 5 mg tvrdé tobolky

Tvrdá tobolka s oranžovou svrchní částí / oranžovou spodní částí o délce 19,4 mm, potištěná černým inkoustem s textem „5 mg“ na spodní části a „A733“ na svrchní části tobolky.

Lojuxta 10 mg tvrdé tobolky

Tvrdá tobolka s oranžovou svrchní a bílou spodní částí o délce 19,4 mm, potištěná černým inkoustem s textem „10 mg“ na spodní části a „A733“ na svrchní části tobolky.

Lojuxta 20 mg tvrdé tobolky

Tvrdá tobolka s bílou svrchní i spodní částí o délce 19,4 mm, potištěná černým inkoustem s textem „20 mg“ na spodní části a „A733“ na svrchní části tobolky.

Lojuxta 30 mg tvrdé tobolky

Tvrdá tobolka s oranžovou svrchní a žlutou spodní částí o délce 21,6 mm, potištěná černým inkoustem s textem „30 mg“ na spodní části a „A733“ na svrchní části tobolky.

Lojuxta 40 mg tvrdé tobolky

Tvrdá tobolka se žlutou svrchní a bílou spodní částí o délce 23,4 mm, potištěná černým inkoustem s textem „40 mg“ na spodní části a „A733“ na svrchní části tobolky.

Lojuxta 60 mg tvrdé tobolky

Tvrdá tobolka se žlutou svrchní i spodní částí o délce 23,4 mm, potištěná černým inkoustem s textem „60 mg“ na spodní části a „A733“ na svrchní části tobolky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Lojuxta je indikován jako podpůrný přípravek užívaný spolu s dietou s nízkým obsahem tuků a dalšími léčivými přípravky na snížení hladiny lipidů spolu s aferézou lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) či bez ní u dospělých pacientů s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie (HoFH).

Tam, kde je to možné, má být homozygotní forma familiární hypercholesterolemie potvrzena geneticky. Je nutné vyloučit jiné formy primární hyperlipoproteinémie a sekundární příčiny hypercholesterolemie (např. nefrotický syndrom, hypothyreózu).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Lojuxta má zahajovat a sledovat lékař, který má zkušenosti s léčbou poruch lipidů.

Dávkování

Doporučená zahajovací dávka přípravku je 5 mg jednou denně. Po 2 týdnech může být dávka podle hladiny LDL-C a na základě přijatelné bezpečnosti a snášenlivosti zvýšena na 10 mg a poté v minimálně čtyřtýdenních intervalech na 20 mg, 40 mg a maximální doporučenou dávku 60 mg (viz bod 4.4).

Dávka má být zvyšována postupně, aby se minimalizovala incidence a závažnost gastrointestinálních nežádoucích účinků a zvýšení hladiny aminotransferáz.

Výskyt a závažnost gastrointestinálních nežádoucích účinků souvisejících s užíváním přípravku Lojuxta se snižují při dodržování diety s nízkým obsahem tuků. Pacienti mají před zahájením léčby měli držet dietu, ve které je méně než 20 % energie dodáváno z tuků, a během léčby mají v této dietě měli pokračovat. Je třeba zajistit nutriční poradenství.

Pacienti se mají vyvarovat konzumace grapefruitového džusu a alkoholu (viz body 4.4 a 4.5).

U pacientů užívajících stabilní udržovací dávku přípravku Lojuxta v kombinaci s atorvastatinem použijte jednu z těchto variant:

- Oddělte podání obou léčivých přípravků intervalem 12 hodin

NEBO

- Snižte dávku přípravku Lojuxta o polovinu. Pacienti užívající 5 mg mají zůstat na této dávce.

Následně lze provést opatrnou titraci podle hladiny LDL-C a bezpečnosti /snášenlivosti. Po ukončení léčby atorvastatinem zvýšte dávku přípravku Lojuxta titrací podle hladiny LDL-C a bezpečnosti/snášenlivosti.

U pacientů užívajících stabilní udržovací dávku přípravku Lojuxta v kombinaci s jakýmkoliv dalším slabým inhibítorem cytochromu P450 (CYP) 3A4 oddělte podání obou léčivých přípravků intervalem 12 hodin. Opatrnost je dále nutná při podávání více než jednoho slabého inhibítora CYP3A4 s přípravkem Lojuxta. Omezení maximální dávky přípravku Lojuxta zvažte podle požadované odpovědi LDL-C.

Na základě pozorování snížených hladin esenciálních mastných kyselin a vitamínu E v klinických studiích mají pacienti po dobu léčby přípravkem Lojuxta také užívat denně nutriční doplňky zajišťující příjem 400 IU vitamínu E a přibližně 200 mg kyseliny linolové, 110 mg kyseliny eikosapentaenové (EPA), 210 mg kyseliny alfa-linolenové (ALA) a 80 mg kyseliny dokosahexaenové (DHA) (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Starší populace

Zkušenosti s lomitapidem jsou u pacientů ve věku 65 let a starších omezené. Proto je u těchto pacientů zapotřebí zvláštní obezřetnosti.

Protože doporučený režim dávkování zahrnuje zahájení na spodní hranici dávkovacího rozmezí a opatrné navyšování dávky podle individuální snášenlivosti pacienta, nedoporučuje se ve starším věku žádná úprava dávkovacího schématu.

Porucha jater

Lomitapid je kontraindikován u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater včetně pacientů s neobjasněnými přetrvávajícími abnormálními testy jaterních funkcí (viz body 4.3 a 5.2).

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (třída A dle Child-Pugha) nemá být překračována dávka 40 mg denně.

Porucha ledvin

U pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin léčených dialýzou nemá být překračována dávka 40 mg denně (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost lomitapidu u dětí mladších < 18 let nebyla stanovena, a použití tohoto léčivého přípravku u dětí se proto nedoporučuje. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Podávání se stravou může zvyšovat expozici lomitapidu. Mají se užívat nalačno, minimálně dvě hodiny po večeři, protože tuk obožený v nedávno požitém jídle může mít negativní vliv na gastrointestinální snášenlivost (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater a pacienti s neobjasněnými přetrvávajícími abnormálními testy jaterních funkcí (viz bod 4.2).
- Pacienti se známým významným nebo chronickým střevním onemocněním, např. zánětlivým onemocněním střeva nebo malabsorpcí.
- Souběžné podávání více než > 40 mg simvastatinu (viz bod 4.5).
- Souběžné použití přípravku Lojuxta se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. antimykotiky azoly, jako např. intrakonazole, flukonazole, ketokonazole, vorikonazole a posakonazole, makrolidovými antibiotiky, jako např. erytromycinem nebo klaritromycinem, ketolidovými antibiotiky, jako např. telithromycinem, inhibitory HIV proteáz, blokátory vápníkových kanálů diltiazemem a verapamilem a antiarytmikem dronedaronem [viz bod 4.5]).
- Těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Abnormality jaterních enzymů

Lomitapid může způsobit zvýšení hladiny jaterních enzymů alaninaminotransferázy [ALT] a aspartátaminotransferázy [AST] a jaterní steatózu (viz bod 5.1). Nedošlo k souběžnému nebo následnému klinicky významnému zvýšení sérového bilirubinu, mezinárodního normalizovaného poměru (INR) nebo alkalické fosfatázy. V jakém rozsahu jaterní steatóza související s lomitapidem podporuje zvýšení aminotransferáz, není známo. Změny jaterních enzymů mohou nastat kdykoli během léčby, ale nejčastěji se vyskytují během navyšování dávky.

Ačkoli nebyly hlášeny případy jaterní dysfunkce (zvýšení aminotransferáz se zvýšením bilirubinu nebo INR nebo jaterního selhání), existuje obava, že lomitapid může indukovat steatohepatitidu, která může za několik let progredovat do cirhózy. Není pravděpodobné, že by klinické studie na podporu bezpečnosti a účinnosti lomitapidu u HoFH byly schopné vzhledem k jejich rozsahu a době trvání tyto nežádoucí účinky detekovat.

Sledování testů jaterních funkcí

Před zahájením léčby přípravkem Lojuxta změřte ALT, AST, alkalickou fosfatázu, celkový bilirubin, gama-glutamyltransferázu (gama-GT) a sérový albumin. Léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater a pacientů s neobjasněnými přetrvávajícími abnormálními testy jaterních funkcí. Jestliže jsou základní vyšetření jaterních testů

abnormální, zvažte zahájení léčby léčivým přípravkem až poté, co hepatolog provede vhodná vyšetření a abnormality základních testů budou vysvětleny či vyřešeny.

V prvním roce měřte jaterní testy (minimálně ALT a AST) před každým zvýšením dávky nebo jednou měsíčně podle toho, co nastane dříve. Po prvním roce provádějte tyto testy nejméně jednou za 3 měsíce a před každým zvýšením dávky. Jestliže pozorujete zvýšení hladiny aminotransferáz, dávku přípravku Lojuxta snižte, a při přetrvávajícím nebo klinicky významném zvýšení ukončete léčbu (viz tabulka 1).

Modifikace dávky na základě zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz

Tabulka 1 je shrnutím doporučení pro úpravu dávky a sledování pacientů, u kterých dojde během léčby přípravkem Lojuxta ke zvýšení hladiny aminotransferáz.

Tabulka 1: Úprava dávky a sledování pacientů se zvýšenými hladinami aminotransferáz

ALT nebo AST	Doporučení týkající se léčby a sledování*
≥ 3x a < 5x horní mez normálního rozsahu (ULN)	<ul style="list-style-type: none"> • Zvýšení potvrďte opakovaným měřením v rámci jednoho týdne. • Jestliže se zvýšení potvrdí, snižte dávku a proveďte další jaterní testy, pokud již tyto nebyly provedeny (např. na alkalickou fosfatázu, celkový bilirubin a INR). • Testy opakujte každý týden, a jestliže budou přítomny známky abnormálních jaterních funkcí (zvýšení bilirubinu či INR), jestliže aminotransferázy stoupnou nad 5x ULN nebo jestliže hladiny aminotransferáz během přibližně 4 týdnů neklesnou pod 3x ULN, přerušete léčbu. Pacienty s přetrvávajícím zvýšením hladin aminotransferáz > 3x ULN odešlete k hepatologovi na další vyšetření. • Pokud bude léčba přípravkem Lojuxta po poklesu hladin aminotransferáz pod < 3x ULN znovu zahájena, zvažte snížení dávky a častější sledování jaterních testů.
≥5x ULN	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete léčbu a proveďte další jaterní testy, pokud již tyto nebyly provedeny (např. na alkalickou fosfatázu, celkový bilirubin a INR). Jestliže během přibližně 4 týdnů hladiny aminotransferáz neklesnou pod 3x ULN, odešlete pacienta k hepatologovi na další vyšetření. • Pokud bude léčba přípravkem Lojuxta po poklesu hladin aminotransferáz pod < 3x ULN znovu zahájena, snižte dávku a častěji sledujte jaterní testy.

*Doporučení založené na ULN přibližně 30–40 mezinárodních jednotek/l.

Jestliže je zvýšení aminotransferáz provázeno klinickými symptomy poškození jater (např. nauzea, zvracením, bolest břicha, horečkou, žloutenkou, letargií, příznaky podobnými chřipce), vzestupem hladin bilirubinu na ≥ 2x ULN nebo aktivním onemocněním jater, přerušete léčbu přípravkem Lojuxta a odešlete pacienta k hepatologovi na další vyšetření.

Opětovné nasazení léčby lze zvážit tehdy, pokud přínosy převyšují rizika související s potenciálním onemocněním jater.

Jaterní steatóza a riziko progresivního onemocnění jater

Většina léčených pacientů vykazuje vzestup obsahu tuku v játrech, což je ve shodě s mechanismem působení lomitapidu. V otevřené studii fáze 3 došlo u 18 z 23 pacientů s HoFH k vývoji jaterní steatózy (obsah tuku v játrech > 5,56 %) dle měření nukleární magnetickou rezonanční spektroskopií (MRS) (viz bod 5.1). Medián absolutního vzestupu jaterního tuku byl dle měření pomocí MRS jak po 26 týdnech, tak po 78 týdnech léčby 6 % oproti 1 % při zahájení studie. Jaterní steatóza je rizikový

faktor progresivního onemocnění jater včetně steatohepatitidy a cirhózy. Dlouhodobé následky jaterní steatózy související s léčbou lomitapidem nejsou známy. Klinické údaje naznačují, že nahromadění tuku v játrech je po ukončení léčby přípravkem Lojuxta reverzibilní, ale není známo, zda přetrvávají histologické změny, zejména po dlouhodobém užívání.

Sledování důkazů přítomnosti progresivního onemocnění jater

Při zahájení léčby a dále každý rok se má provádět pravidelný screening steatohepatitidy/fibrózy s použitím následujících zobrazovacích metod a hodnocení biomarkerů:

- Zobrazení elasticity tkáně, např. fibrosken, ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) nebo elastografie s použitím magnetické rezonance (MR)
- Gama-GT a sérový albumin pro detekci možného poškození jater
- Minimálně jeden marker z každé z následujících kategorií:
 - Vysoce senzitivní C-reaktivní protein (hs-CRP), rychlost sedimentace erytrocytů (ESR), CK-18 fragment, NashTest (zánět jater)
 - Rozšířený panel pro detekci jaterní fibrózy (ELF), fibrometr, poměr AST/ALT, skóre fib-4, fibrotest (jaterní fibróza)

Provedení těchto testů a jejich interpretace má zahrnovat spolupráci ošetřujícího lékaře s hepatologem. U pacientů s výsledky naznačujícími přítomnost steatohepatitidy nebo fibrózy má být zvážena biopsie jater.

Jestliže má pacient biopticky potvrzenou steatohepatitidu nebo fibrózu, má být znovu zhodnocen poměr přínosů a rizik a léčba má být ukončena, je-li to nutné.

Dehydratace

V rámci postmarketingového sledování byla u pacientů léčených lomitapidem hlášena dehydratace a hospitalizace. Pacienti léčení lomitapidem mají být informováni o možném riziku dehydratace v souvislosti s gastrointestinálními nežádoucími účinky a mají přijmout opatření, aby se vyvarovali deplece tekutin.

Souběžné užívání inhibitorů CYP3A4

Zdá se, že lomitapid je citlivým substrátem pro metabolismus cestou CYP3A4. Inhibitory CYP3A4 zvyšují expozici lomitapidu, přičemž silné inhibitory zvyšují expozici přibližně 27-krát. Souběžné užití středně silných nebo silných inhibitorů CYP3A4 a přípravku Lojuxta je kontraindikováno (viz bod 4.3). V klinických studiích s lomitapidem se u jednoho pacienta s HoFH během několika dní po zahájení užívání silného inhibitoru CYP3A4 klaritromycinu vyvinuly výrazně zvýšené hladiny aminotransferáz (ALT 24x ULN, AST 13x ULN). Jestliže se nelze vyvarovat léčby středně silnými nebo silnými inhibitory CYP3A4, má být užívání přípravku Lojuxta v průběhu léčby ukončeno.

Slabé inhibitory CYP3A4 při současném podávání budou patrně zvyšovat expozici lomitapidu. Při současném podávání s atorvastatinem má být interval mezi oběma přípravky 12 hodin nebo se má snížit dávka přípravku Lojuxta o polovinu (viz bod 4.2). Lojuxta má být podávána 12 hodin po jakémkoliv dalším slabém inhibitoru CYP3A4.

Souběžné užívání induktorů CYP3A4

Dá se očekávat, že léčivé přípravky indukující CYP3A4 mohou zvyšovat rychlost a rozsah metabolismu lomitapidu. Induktory CYP3A4 vykazují svůj účinek v závislosti na čase a dosažení maximálního účinku může trvat minimálně 2 týdny od zahájení léčby. Naopak při ukončení léčby může trvat minimálně 2 týdny, než indukce CYP3A4 odezní.

Očekává se, že souběžné podávání induktoru CYP3A4 snižuje účinek lomitapidu. Jakýkoli vliv na účinnost je pravděpodobně proměnlivý. Při souběžném podávání induktorů CYP3A4 (tj. aminoglutetimidu, nafcilinu, non-nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, fenobarbitalu, rifampicinu, karbamazepinu, pioglitazonu, glukokortikoidů, modafinilu a fenytoinu) a přípravku Lojuxta je nutné zvážit možnost vzájemné interakce mezi léčivými s vlivem na účinnost. Použití třezalky tečkované současně s přípravkem Lojuxta je nutné se vyvarovat.

Jestliže je induktor CYP3A4 určen k chronickému použití, doporučuje se zvýšit frekvenci hodnocení LDL-C během souběžného použití a zvážit zvýšení dávky přípravku Lojuxta, aby bylo zajištěno udržení požadované úrovně účinnosti. Při vysazení induktoru CYP3A4 je nutné zvážit možnost zvýšené expozice a může být nutné snížit dávku přípravku Lojuxta.

Souběžné použití s inhibitory HMG-CoA reduktázy („statiny“)

Lomitapid zvyšuje plazmatické koncentrace statinů. U pacientů, kteří dostávají přípravek Lojuxta jako přídatnou terapii vedle statinů, mají být sledovány nežádoucí účinky spojené s použitím vysokých dávek statinů. Statiny příležitostně mohou vyvolat myopatii. Ve vzácných případech může mít myopatie formu rhabdomyolýzy s akutním renálním selháním sekundárně způsobeným myoglobinurií nebo bez renálního selhání a může mít fatální následky. Všichni pacienti užívající lomitapid vedle statinů mají být informováni o možném riziku myopatie a mají být informováni, aby okamžitě hlásili nevysvětlitelnou bolest, citlivost nebo slabost svalů. S přípravkem Lojuxta se nemají používat dávky simvastatinu > 40 mg (viz bod 4.3).

Grapefruitový džus

Ze stravy pacientů je při léčbě přípravkem Lojuxta nutno vyloučit grapefruitový džus.

Riziko supratherapeutické nebo subtherapeutické antikoagulace u antikoagulačních přípravků na bázi kumarinu

Lomitapid zvyšuje plazmatické koncentrace warfarinu. Zvýšení dávky přípravku Lojuxta může vést k supratherapeutické antikoagulaci a snížení dávky může vést k subtherapeutické antikoagulaci. U jednoho z pěti pacientů užívajících souběžně warfarin přispěla obtížná kontrola INR k předčasnému ukončení studie fáze 3. Pacienti užívající warfarin mají podstupovat pravidelné sledování INR, zejména po jakýchkoli změnách dávkování přípravku Lojuxta. Dávka warfarinu má být upravena dle klinické indikace.

Požívání alkoholu

Alkohol může zvyšovat hladinu tuku v játrech a může vést k indukci nebo exacerbaci poškození jater. Ve studii fáze 3 udávali 3 ze 4 pacientů se zvýšením ALT > 5x ULN konzumaci alkoholu překračující limit doporučený v protokolu. Požívání alkoholu během léčby lomitapidem se nedoporučuje.

Hepatotoxické přípravky

Opatrnosti je třeba při použití přípravku Lojuxta s dalšími léčivými přípravky se známým hepatotoxickým potenciálem, např. izotretinoinem, amiodaronem, acetaminofenem (> 4 g/den po ≥ 3 dny/týden), metotrexátem, tetracyklinem a tamoxifenem. Účinek souběžného podávání lomitapidu s dalšími hepatotoxickými léčivými přípravky není znám. Může být nutné častější sledování jaterních testů.

Snížená absorpce vitamínů rozpustných v tucích a mastných kyselin v séru

Vzhledem k mechanismu působení lomitapidu v tenkém střevě může lomitapid snižovat absorpci živin rozpustných v tucích. Ve studii fáze 3 byly pacientům denně poskytovány nutriční doplňky s vitamínem E, kyselinou linolovou, ALA, EPA a DHA. V této studii se úroveň mediánu sérového

vitamínu E, ALA, kyseliny linolové, EPA, DHA a kyseliny arachidonové mezi výchozím bodem studie a týdnem 26 snížila, ale zůstala nad spodním limitem referenčního rozmezí. Nežádoucí klinické důsledky tohoto snížení při léčbě lomitapidem nebyly pozorovány po dobu až 78 týdnů. Pacienti léčení přípravkem Lojuxta mají denně užívat doplňky, které obsahují 400 mezinárodních jednotek vitamínu E a přibližně 200 mg kyseliny linolové, 210 mg ALA, 110 mg EPA a 80 mg DHA.

Antikoncepční opatření u žen ve fertilním věku

Před zahájením léčby u žen ve fertilním věku má být poskytnuto vhodné poradenství o účinných metodách antikoncepce a má být zahájeno podávání účinné antikoncepce. Pacientky užívající perorální antikoncepci na bázi estrogenů mají být informovány o případné ztrátě účinnosti z důvodu průjmu a/nebo zvracení (viz bod 4.5). Perorální antikoncepční přípravky na bázi estrogenů jsou slabými inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.2).

Pacientky mají být informovány, že v případě otěhotnění musejí neprodleně informovat svého lékaře a ukončit užívání přípravku Lojuxta (viz bod 4.6).

Pomocné látky se známým účinkem

Laktóza

Přípravek Lojuxta obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce lomitapidu s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Tabulka 2: Interakce přípravku Lojuxta s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky	Účinek na hladinu lomitapidu	Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Lojuxta
Inhibitory CYP3A4	<p><u>Silné a středně silné inhibitory</u></p> <p>Při současném podávání lomitapidu v dávce 60 mg s ketokonazolem, silným inhibítorem CYP3A4, v dávce 200 mg dvakrát denně se zvýšila AUC lomitapidu přibližně 27krát a C_{max} přibližně 15krát.</p> <p>Interakce mezi středně silnými inhibitory CYP3A4 a lomitapidem nebyly studovány.</p> <p>Předpokládá se, že středně silné inhibitory CYP3A4 mají významný vliv na farmakokinetiku lomitapidu. Očekává se, že souběžné použití</p>	<p><u>Silné a středně silné inhibitory</u></p> <p>Použití silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 spolu s přípravkem Lojuxta je kontraindikováno. Jestliže se nelze vyvarovat léčby antimykotiky azoly (např. itrakonazolem, ketokonazolem, flukonazolem, vorikonazolem, posakonazolem), antiarytmikem dronedaronem, makrolidovými antibiotiky (např. erytromycinem, klaritromcinem), ketolidovými antibiotiky (např. telitromycinem), inhibitory HIV proteáz, blokátory vápníkových kanálů diltiazemem a verapamilem, má být během této léčby léčba přípravkem Lojuxta pozastavena (viz body 4.3 a 4.4).</p>

Léčivé přípravky	Účinek na hladinu lomitapidu	Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Lojuxta
	<p>středně silných inhibitorů CYP3A4 zvyšuje expozici lomitapidu 4–10krát podle výsledků studie se silným inhibitorem CYP3A4 podle historických údajů pro zkušební model CYP3A4 midazolam.</p>	<p>Grapefruitový džus je středně silným inhibitorem CYP3A4 a má se za to, že podstatně zvyšuje expozici lomitapidu. Pacienti užívající přípravek Lojuxta se mají vyvarovat konzumace grapefruitového džusu.</p>
	<p><u>Slabé inhibitory</u></p> <p>Slabé inhibitory CYP3A4 při současném podávání budou patrně zvyšovat expozici lomitapidu.</p> <p>Při podávání lomitapidu 20 mg současně s atorvastatinem (tj. slabým inhibitorem CYP3A4) se AUC a C_{max} lomitapidu zvýšily přibližně 2x. Pokud byl lomitapid podáván 12 hodin po atorvastatinu, žádné klinicky významné zvýšení expozice lomitapidu nebylo pozorováno.</p> <p>Při podávání lomitapidu 20 mg s ethinyl estradiolem/norgestimátem (tj. slabým inhibitorem CYP3A4) žádné klinicky významné zvýšení expozice lomitapidu nebylo pozorováno, a to při užívání současném ani s intervalem 12 hodin.</p>	<p><u>Slabé inhibitory</u></p> <p>Při současném podávání s atorvastatinem má být interval mezi oběma přípravky 12 hodin nebo se má snížit dávka přípravku Lojuxta o polovinu (viz bod 4.2). Lojuxta musí být užívána 12 hodin po jakémkoliv dalším slabém inhibitoru CYP3A4. Příklady slabých inhibitorů CYP3A4 zahrnují: alprazolam, amiodaron, amlodipin, atorvastatin, azithromycin, bicalutamid, cilostazol, cimetidin, cyklosporin, klotrimazol, fluoxetin, fluvoxamin, fosaprepitant, ginkgo, vodilka kanadskou, izoniazid, ivakaftor, lacidipin, lapatinib, linagliptin, nilotinib, perorální antikoncepční přípravky obsahující estrogény, pazopanib, mátový olej, propiverin, ranitidin, ranolazin, roxithromycin, hořké pomeranče, takrolimus, tikagrelor a tolvaptan. Tento seznam není úplný a předepisující lékaři mají zkontrolovat preskripční informace o léčivých přípravcích, které mají být podávány spolu s přípravkem Lojuxta s ohledem na možné interakce zprostředkované CYP3A4.</p> <p>Účinek podávání více než jednoho slabého inhibitoru CYP3A4 nebyl testován, ale očekává se, že účinek na expozici lomitapidu je větší než při současném podávání jednotlivých inhibitorů s lomitapidem.</p> <p>Opatrnost je dále nutná při podávání více než jednoho slabého inhibitoru CYP3A4 s přípravkem Lojuxta.</p>

Léčivé přípravky	Účinek na hladinu lomitapidu	Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Lojuxta
Induktory CYP3A4	Dá se očekávat, že léčivé přípravky indukující CYP3A4 mohou zvyšovat rychlost a rozsah metabolismu lomitapidu. To by mohlo následně snížit účinek lomitapidu. Jakýkoli vliv na účinnost je pravděpodobně proměnlivý.	Při souběžném podávání induktorů CYP3A4 (tj. aminoglutetimidu, nafcilinu, non-nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, fenobarbitalu, rifampicinu, karbamazepinu, pioglitazonu, třezalky tečkované, glukokortikoidů, modafinilu a fenytoinu) a přípravku Lojuxta je nutné zvážit možnost vzájemné interakce mezi léčivými s vlivem na účinnost. Jestliže je induktor CYP3A4 určen k chronickému použití, doporučuje se zvýšit frekvenci hodnocení LDL-C během souběžného použití a zvážit zvýšení dávky přípravku Lojuxta, aby bylo zajištěno udržení požadované úrovně účinnosti.
Sekvestranty žlučových kyselin	Interakce lomitapidu se sekvestranty žlučových kyselin (pryskyřicemi, např. kolesevelamem a cholestyraminem) nebyly testovány.	Protože sekvestranty žlučových kyselin mohou interferovat s absorpcí perorálních léčivých přípravků, mají se užívat minimálně 4 hodiny před přípravkem Lojuxta nebo minimálně 4 hodiny po něm.

Účinky lomitapidu na jiné léčivé přípravky

Inhibitory HMG-CoA reduktázy („statiny“)

Lomitapid zvyšuje plazmatické koncentrace statinů. Při podávání lomitapidu 60 mg do dosažení ustáleného stavu před podáním simvastatinu 40 mg se zvýšily u kyseliny simvastatinu hodnoty AUC o 68 % a C_{max} o 57 %. Při podávání lomitapidu 60 mg do dosažení ustáleného stavu před podáním atorvastatinu 20 mg se zvýšily u kyseliny atorvastatinu hodnoty AUC o 52 % a C_{max} o 63 %. Při podávání lomitapidu 60 mg do dosažení ustáleného stavu před podáním rosuvastatinu 20 mg se zvýšila hodnota T_{max} rosuvastatinu z 1 na 4 hodiny, hodnota AUC se zvýšila o 32 % a hodnota C_{max} zůstala nezměněná. Riziko myopatie u simvastatinu je závislé na dávce. Použití přípravku Lojuxta je u pacientů léčených vysokými dávkami statinů (> 40 mg) kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Kumarinové antikoagulační přípravky

Podávání lomitapidu 60 mg do dosažení ustáleného stavu a po dobu 6 dní po warfarinu 10 mg zvýšilo hodnotu INR 1,26krát. Hodnota AUC pro R(+)-warfarin se zvýšila o 25 % a pro S(-)-warfarin o 30 %. Hodnota C_{max} pro R(+)-warfarin se zvýšila o 14 % a pro S(-)-warfarin o 15 %. U pacientů užívajících souběžně kumariny (např. warfarin) a přípravek Lojuxta má být před zahájením užívání přípravku Lojuxta stanovena hodnota INR a tato hodnota má být pravidelně kontrolována, přičemž dávkování kumarinů je třeba upravit dle klinické potřeby (viz bod 4.4).

Fenofibrát, niacin a ezetimib

Při podávání lomitapidu do dosažení ustáleného stavu před podáním mikronizovaného fenofibrátu 145 mg, niacinu s prodlouženým uvolňováním 1 000 mg nebo ezetimibu 10 mg nebyly pozorovány klinicky významné účinky působení kteréhokoliv z těchto léčivých přípravků. Při souběžném podávání s přípravkem Lojuxta není nutná úprava dávky.

Perorální antikoncepce

Při podávání lomitapidu 50 mg do dosažení ustáleného stavu spolu s perorálním antikoncepčním přípravkem na bázi estrogenů nebyl pozorován klinicky ani statisticky významný vliv na

farmakokinetiku složek perorální antikoncepce (ethinylestradiolu a 17-deacetylnorgestimátu, metabolitu norgestimátu). Neočekává se, že by lomitapid přímo ovlivňoval účinnost perorální antikoncepce na bázi estrogenů, nicméně průjem a/nebo zvracení mohou snížit absorpci hormonů. U případů prodlouženého nebo závažného průjmu a/nebo zvracení trvajících více než 2 dny má být po dobu 7 dnů po ústupu symptomů použita další antikoncepční metoda.

Substráty P-gp

Lomitapid *in vitro* inhibuje P-gp a může zvyšovat absorpci P-gp substrátů. Souběžné podávání přípravku Lojuxta s P-gp substráty (např. aliskirenem, abrisentanem, kolchicinem, dabigatran-etexilátem, digoxinem, everolimem, fexofenadinem, imatinibem, lapatinibem, maravirolem, nilotinibem, posakonazolem, ranolazinem, saxagliptinem, sirolimem, sitagliptinem, talinololem, tolvaptanem, topotekanem) může zvýšit absorpci P-gp substrátů. Při souběžném použití s přípravkem Lojuxta má být zváženo snížení dávky P-gp substrátu.

In vitro hodnocení lékových interakcí

Lomitapid inhibuje CYP3A4. Lomitapide neindukuje CYP 1A2, 3A4 ani 2B6 a neinhibuje CYP 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ani 2E1. Lomitapid není P-gp substrátem, ale inhibuje P-gp. Lomitapid neinhibuje protein rezistence u karcinomu prsu (BCRP).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Použití u žen ve fertilním věku

Před zahájením léčby u žen ve fertilním věku má být vyloučeno těhotenství, má být poskytnuto vhodné poradenství o účinných metodách antikoncepce a má být zahájeno podávání účinné antikoncepce. Pacientky užívající perorální antikoncepci na bázi estrogenů mají být informovány o případné ztrátě účinnosti z důvodu průjmu a/nebo zvracení. Dokud symptomy neustoupí, je nutno používat další antikoncepční metody (viz bod 4.5).

Těhotenství

Přípravek Lojuxta je v těhotenství kontraindikován. Neexistují spolehlivé údaje o použití přípravku u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly vývojovou toxicitu (teratogenitu, embryotoxicitu, viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka je neznámé.

Kojení

Není známo, zda se lomitapid vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k potenciálu nežádoucích účinků zjištěnému na základě studií s lomitapidem na zvířatech (viz bod 5.3) je nutné rozhodnout, zda ukončit kojení nebo užívání léčivého přípravku, a to při zvážení významu léčivého přípravku pro matku.

Fertilita

U potkaních samic ani samic, kterým byl podáván lomitapid se systémovou expozicí (AUC) ve výši odhadovaného čtyř- až pětinasobku expozice u lidí při maximální doporučené dávce u člověka, nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Lojuxta má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky během léčby byly abnormality jaterních aminotransferáz (viz bod 4.4).

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly gastrointestinální účinky. Nežádoucí gastrointestinální účinky byly hlášeny u 27 (93 %) z 29 pacientů klinické studie fáze 3. Průjem se objevil u 79 %, nauzea u 65 %, dyspepsie u 38 % a zvracení u 34 % pacientů. Další účinky, které hlásilo minimálně 20 % pacientů, zahrnují bolest břicha, břišní dyskomfort, nadmutí břicha, zácpu a plynatost. Nežádoucí gastrointestinální účinky se častěji objevovaly během fáze navyšování dávky ve studii a poklesly, jakmile pacienti dosáhli maximální tolerované dávky lomitapidu.

Gastrointestinální nežádoucí účinky se závažnou intenzitou byly hlášeny u 6 (21 %) z 29 pacientů v klinické studii fáze 3, přičemž nejčastějším účinkem byl průjem (4 pacienti, 14 %), zvracení (3 pacienti, 10 %) a bolest břicha, nadmutí a/nebo dyskomfort (2 pacienti, 7 %). Gastrointestinální účinky přispěly k časnému ukončení studie u 4 (14 %) pacientů.

Nejčastěji udávanými nežádoucími účinky se závažnou intenzitou byly průjem (4 subjekty, 14 %), zvracení (3 pacienti, 10 %) a nadmutí břicha a zvýšení ALT (pokaždé 2 subjekty, 7 %).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu, přičemž nejčastější nežádoucí účinky jsou uvedeny jako první. Dle frekvence jsou nežádoucí účinky definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), málo časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), s frekvencí není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3 zahrnuje veškeré nežádoucí účinky hlášené u 35 pacientů léčených ve studii fáze 2 UP1001 a ve studii fáze 3 UP1002/AEGR-733-005 nebo v rozšířené studii AEGR-733-012.

Tabulka 3: Frekvence nežádoucích účinků u pacientů s HoFH

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Časté	Gastroenteritida
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížená chuť k jídlu
	Není známo	Dehydratace
Poruchy nervového systému	Časté	Závratě Bolest hlavy Migréna
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem Nauzea Zvracení Břišní dyskomfort Dyspepsie Bolest břicha Bolest horní části břicha Plynatost Distenze břicha Zácpa
	Časté	Gastritida Rektální tenesmy Aerofagie Nutkání na stolici Říhání

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
		Častá stolice Dilatace žaludku Onemocnění žaludku Gastroezofageální reflux Krvácení z hemoroidů Regurgitace
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Jaterní steatóza Hepatotoxicita Hepatomegalie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Ekchymóza Papuly Erytematózní vyrážka Xantomy
	Není známo	Alopecie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Není známo	Myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšená hladina alaninaminotransferáza Zvýšená hladina aspartátaminotransferáza Snížení tělesné hmotnosti
	Časté	Zvýšený mezinárodní normalizovaný poměr Zvýšená hladina alkalická fosfatáza v krvi Snížení hladina draslíku v krvi Snížený karoten Abnormální mezinárodní normalizovaný poměr Abnormální testy jaterních funkcí Proloužený protrombinový čas Zvýšené transaminázy Snížený vitamín E Snížený vitamín K

Tabulka 4 uvádí všechny nežádoucí účinky u subjektů, které dostávaly lomitapid v monoterapii (n = 291), léčených ve studiích fáze 2 u subjektů se zvýšenou hladinou LDL-C (n = 462).

Tabulka 4: Frekvence nežádoucích účinků u pacientů se zvýšenou hladinou LDL-C

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Méně časté	Gastroenteritida Gastrointestinální infekce Chřipka Nazofaryngitida Sinusitida
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Anémie
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť k jídlu
	Méně časté	Dehydratace Zvýšená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	Méně časté	Parestézie Ospalost
Poruchy oka	Méně časté	Otok oka
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Závrať
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Léze hltanu Syndrom kašle horních cest dýchacích
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem Nauzea Plynatost
	Časté	Bolest horní části břicha Distenze břicha Bolest břicha Zvracení Břišní dyskomfort Dyspepsie Říhání Bolest v podbříšku Častá stolice
	Méně časté	Sucho v ústech Tvrdá stolice Gastroezofageální reflux Citlivost břicha Dyskomfort v epigastriu Dilatace žaludku Hemateméza Krvácení v dolní části gastrointestinálního traktu Refluxní ezofagitida
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Hepatomegalie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Puchýře Suchá kůže Nadměrné pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Svalové spasmy
	Méně časté	Bolest kloubů Bolest svalů Bolest končetin Otok kloubu Svalové záškuby
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Hematurie

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Celkové poruchy a reakce v místě podání	Časté	Únava Slabost
	Méně časté	Bolest na hrudi Mrazení Rychlý pocit nasycení Poruchy chůze Malátnost Horečka
Vyšetření	Časté	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy Zvýšení jaterních enzymů Abnormální testy jaterních funkcí Snížený počet neutrofilů Snížený počet leukocytů
	Méně časté	Snížení tělesné hmotnosti Zvýšená hladina bilirubin v krvi Zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy Zvýšené procento neutrofilů Protein v moči Prodloužený protrombinový čas Abnormální testy plicních funkcí Zvýšený počet leukocytů

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování neexistuje specifická léčba. Pokud dojde k předávkování, je třeba pacienta léčit symptomaticky a v případě potřeby použít podpůrnou léčbu. Je třeba sledovat jaterní testy. Vzhledem k tomu, že se lomitapid silně váže na proteiny, není pravděpodobné, že bude prospěšná hemodialýza.

U hlodavců byla dobře snášena jednorázová perorální dávka lomitapidu ≥ 600 krát vyšší než maximální doporučená dávka pro člověka (1 mg/kg). Maximální dávkou podanou lidským subjektům v klinických studiích bylo 200 mg ve formě jednorázové dávky, nevyskytly se žádné nežádoucí účinky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující hladinu lipidů, jiná léčiva ovlivňující hladinu lipidů
ATC kód: C10AX12

Mechanismus účinku

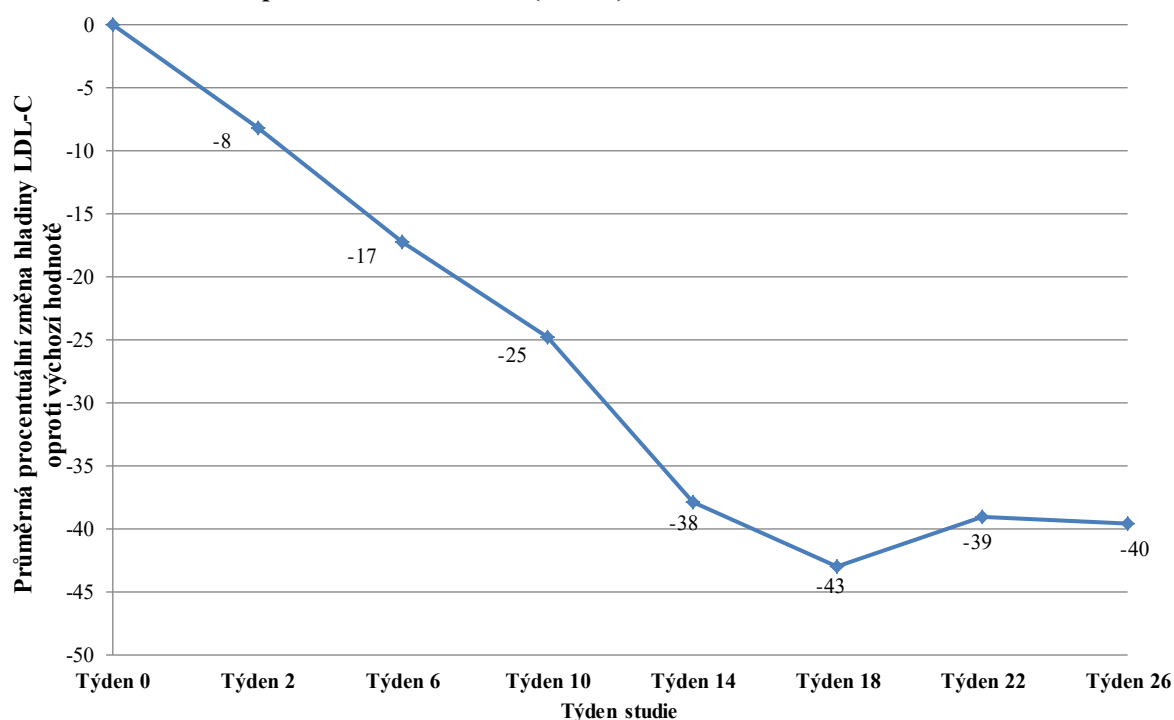
Lomitapid je selektivní inhibitor mikrozomálního transferového proteinu (MTP), intracelulárního proteinu přenášejícího lipidy, který se nachází v lumen endoplazmatického retikula a zodpovídá za vazbu a převod jednotlivých lipidových molekul mezi membránami. MTP hraje klíčovou roli při sestavování lipoproteinů obsahujících apo B v játrech a střevech. Inhibice MTP snižuje sekreci lipoproteinů a cirkulující koncentrace lipidů přenášených v lipoproteinech včetně cholesterolu a triglyceridů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost lomitapidu při současném podávání diety s nízkým obsahem tuků a dalších terapií snižujících lipidy u dospělých pacientů s HoFH hodnotila otevřená studie s jedním ramenem (UP1002/AEGR-733-005). Pacienti byli instruováni, aby dodržovali dietu s nízkým obsahem tuků (< 20 % kalorického příjmu z tuků) i terapii snižující lipidy, kterou měli při vstupu do studie, včetně aferézy, byla-li tato nutná, a to po dobu 6 týdnů předcházejících výchozímu bodu studie minimálně až do týdne 26. Dávka lomitapidu byla navyšována z 5 mg na individuálně stanovenou maximální tolerovanou dávku až 60 mg. Po týdnu 26 byl pacientům lomitapid ponechán za účelem zjištění účinků dlouhodobé léčby a bylo jim umožněno změnit základní terapii snižující lipidy. Studie zahrnovala celkem 78 týdnů léčby.

Do studie bylo zařazeno 29 pacientů, z nichž 23 dokončilo týden 78. Zařazeno bylo 16 mužů (55 %) a 13 žen (45 %) s průměrným věkem 30,7 let a ve věkovém rozmezí 18 až 55 let. Průměrná dávka lomitapidu v týdnu 26 byla 45 mg a v týdnu 78 byla 40 mg. V týdnu 26 byla průměrná procentuální změna hladiny LDL-C u populace „intention-to-treat“ (ITT) oproti výchozímu bodu -40 % ($p < 0,001$). Průměrná procentuální změna oproti výchozímu bodu studie v týdnu 26 s použitím metody LOCF (Last Observation Carried Forward) pro každé hodnocení je uvedena na obrázku 1.

Obrázek 1: Průměrné procentuální změny hladiny LDL-C mezi vstupní hodnotou a týdnem 26 v hlavní studii účinnosti UP1002/AEGR-733-005 (primární cíl) s použitím LOCF pro každé hodnocení (n = 29)



Změny lipidů i lipoproteinů v týdnu 26 a 78 při léčbě lomitapidem uvádí Tabulka 5.

Tabulka 5: Absolutní hodnoty a procentuální změny hladin lipidů a lipoproteinů mezi výchozí hodnotou a týdny 26 a 78 (hlavní studie účinnosti UP1002/AEGR-733-005).

Parametr (jednotky)	Výchozí bod	Týden 26 / LOCF (n = 29)			Týden 78 (n = 23)		
	Průměr (SD)	Průměr (SD)	% změna	Hodnota p ^b	Průměr (SD)	% změna	Hodnota p ^b
LDL-C, přímý (mg/dl)	336 (114)	190 (104)	-40	< 0,001	210 (132)	-38	< 0,001
Celkový cholesterol (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
Triglyceridy (TG) (mg/dl) ^a	92	57	-45	0,009	59	-42	0,012
Cholesterol z jiných lipoproteinů než o vysoké hustotě (non-HDL-C) (mg/dl)	386 (132)	217 (113)	-40	< 0,001	239 (146)	-39	< 0,001
Cholesterol z lipoproteinů o velmi nízké hustotě (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
Cholesterol z lipoproteinů o vysoké hustotě (HDL-C) (mg/dl)	44 (11)	41 (13)	-7	0,072	43 (12)	-4,6	0,246

^a Medián uvedený pro TG a Lp(a). Hodnota p je založena na průměrné procentuální změně

^b Hodnota p u střední procentuální změny oproti výchozímu bodu studie na základě párového t-testu

Jak v týdnu 26, tak v týdnu 78 došlo k významnému snížení hladin LDL-C, TC, apo B, TG, non-HDL-C a VLDL-C a změny u HDL-C vykazovaly v týdnu 26 trend směrem ke snížení a v týdnu 78 se vrátily k výchozím hodnotám.

Účinek přípravku Lojuxta na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu nebyl stanoven.

Při zahájení studie užívalo 93 % pacientů statin, 76 % pacientů ezetimib, 10 % niacin, 3 % sekvestrant žlučových kyselin a 62 % pacientů bylo léčeno aferézou. U 15 z 23 (65 %) pacientů byla v týdnu 78 redukována jejich léčba na snížení lipidů, včetně plánovaných a neplánovaných snižování/přerušování. Aferéza byla přerušena u 3 ze 13 pacientů, kteří byli aferézou léčeni v týdnu 26, a u 3 pacientů byla frekvence při současném udržení nízkých hladin LDL-C i po týdnu 78 snížena. Klinický přínos omezení základní terapie snižující lipidy, včetně aferézy, není jistý.

Z 23 pacientů, kteří dokončili týden 78 studie, došlo u 19 (83 %) ke snížení LDL-C o ≥ 25 %, přičemž 8 (35 %) z nich mělo v tomto časovém bodě LDL-C < 100 mg/dl a 1 pacient měl LDL-C < 70 mg/dl.

V této studii došlo u 10 pacientů ke zvýšení AST a/nebo ALT > 3x ULN (viz Tabulka 6).

Tabulka 6: Nejvyšší výsledky testů jaterních funkcí po první dávce (hlavní studie účinnosti UP1002/AEGR-733-005)

Parametr/abnormalita	N (%)
ALT	
Počet vyšetřených pacientů	29
> 3 až ≤ 5 x ULN	6 (20,7)
> 5 až ≤ 10 x ULN	3 (10,3)
> 10 až ≤ 20 x ULN	1 (3,4)
> 20 x ULN	0
AST	
Počet vyšetřených pacientů	29
> 3 až ≤ 5 x ULN	5 (17,2)
> 5 až ≤ 10 x ULN	1 (3,4)
> 10 až ≤ 20 x ULN	0
> 20 x ULN	0

Zvýšení ALT a/nebo AST > 5x ULN bylo zvládnuto snížením dávky nebo dočasným pozastavením podávání lomitapidu a všichni pacienti byli schopni v léčbě studovaným léčivem pokračovat. Nebylo pozorováno klinicky významné zvýšení celkového bilirubinu ani alkalické fosfatázy. Jaterní tuk byl během klinické studie u všech dostupných pacientů prospektivně měřen s použitím MRS (Tabulka 7). Údaje od jedinců, u kterých byla po ukončení lomitapidu prováděna opakovaná měření, ukázaly, že nahromadění tuku v játrech je reverzibilní, ale není známo, zda nepřetrvávají histologické změny.

Tabulka 7: Maximální kategorické změny v % jaterního tuku (hlavní studie účinnosti UP1002/AEGR-733-005)

Maximální absolutní nárůst % jaterního tuku	Fáze účinnosti Týdny 0–26 n (%)	Fáze bezpečnosti Týdny 26–78 n (%)	Celá studie týdny 0–78 n (%)
Počet hodnotitelných pacientů	22	22	23
≤ 5 %	9 (41)	6 (27)	5 (22)
> 5 % až ≤ 10 %	6 (27)	8 (36)	8 (35)
> 10 % až ≤ 15 %	4 (18)	3 (14)	4 (17)
> 15 % až ≤ 20 %	1 (5)	4 (18)	3 (13)
> 20 % až ≤ 25 %	1 (5)	0	1 (4)
> 25 %	1 (5)	1 (5)	2 (9)

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Lojuxta u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s HoFH (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absolutní perorální biologická dostupnost lomitapidu je 7 %. Absorpce není omezena prostupem léčivé látky přes střevní bariéru, ale je převážně ovlivněna extenzivním efektem prvního průchodu. Vrcholná plazmatická koncentrace lomitapidu byla dosažena za 4 až 8 hodin po podání perorální dávky. Farmakokinetika lomitapidu je přibližně proporcionální k dávce perorálních jednorázových dávek v terapeutickém rozmezí. U dávek vyšších než 60 mg je naznačena tendence k nelineární závislosti a tyto dávky nejsou doporučeny.

Při podání více dávek se hodnoty C_{\max} a AUC zvýšily přibližně proporcionálně k dávce lomitapidu. Hodnoty C_{\max} a AUC se zvýšily jak po vysoce tučném jídle (77 %, respektive 58 %), tak po nízkotučném jídle (70 %, respektive 28 %). Akumulace lomitapidu v plazmě byla konzistentní s hodnotou předpokládanou na základě jedné dávky po podávání jedné perorální dávky denně nad 25 mg po dobu až 4 týdnů. Interindividuální variabilita hodnoty AUC lomitapidu byla přibližně 50 %.

V ustáleném stavu byla akumulace lomitapidu 2,7 při 25 mg a 3,9 při 50 mg.

Distribuce

Po intravenózním podání byl distribuční objem lomitapidu velký (průměr = 1 200 litrů) i přes vysoký stupeň (> 99,8 %) vazby na plazmatické proteiny. Ve studiích na zvířatech se lomitapid vysoce (200-násobně) koncentroval v játrech.

Biotransformace

Lomitapid se extenzivně metabolizuje, převážně cestou CYP3A4. Izoformy CYP 2E1, 1A2, 2B6, 2C8 a 2C19 se účastní méně a izoformy 2D6 a 2C9 se metabolismu lomitapidu neúčastní.

Eliminace

Po podání dávky radioaktivně značeného perorálního roztoku zdravým subjektům bylo 93 % podané dávky vyloučeno močí a stolicí. Přibližně 33 % radioaktivity bylo vyloučeno do moči jako metabolity. Zbytek byl vyloučen stolicí, primárně jako oxidované metabolity. Eliminační poločas lomitapidu byl přibližně 29 hodin.

Zvláštní populace

Údaje ze stěžejní klinické studie byly analyzovány s ohledem na vliv možných souvisejících proměnných na expozici lomitapidu. Z vyšetřovaných parametrů (rasa, index tělesné hmotnosti (BMI), hmotnost, věk) může být jako možná související proměnná klasifikován pouze BMI.

Věk a pohlaví

Věk (18–64 let) ani pohlaví nemají na farmakokinetiku lomitapidu klinicky významný vliv. U pacientů starších 65 let nebyl lomitapid studován.

Rasa

U bělochů nebo latinskoamerické populace není nutná úprava dávky. K dispozici není dostatek informací pro stanovení, zda přípravek Lojuxta vyžaduje úpravu dávky u dalších ras. Protože se ale léčivý přípravek podává způsobem postupného zvyšování dávky podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti pacienta, úprava dávkovacího režimu na základě rasy není doporučena.

Renální insuficience

V populaci s poškozením funkce ledvin byl lomitapid studován pouze u pacientů s terminálním onemocněním ledvin (ESRD). Farmakokinetická studie u pacientů s ESRD podstupujících dialýzu ukázala 36 % vzestup průměrné koncentrace lomitapidu v plazmě ve srovnání s párovanými zdravými kontrolami. Koncový poločas lomitapidu nebyl ovlivněn.

Jaterní insuficience

Pro hodnocení farmakokinetiky 60 mg lomitapidu u zdravých dobrovolníků s normálními jaterními funkcemi ve srovnání s pacienty s mírným postižením funkce jater (třída A dle Child-Pugh) a středně těžkým postižením funkce jater (třída B dle Child-Pugh) byla provedena otevřená studie s jednou dávkou. Hodnoty AUC a C_{max} lomitapidu u pacientů se středně těžkým postižením funkce jater byly o 164 %, respektive 361 % vyšší než u zdravých dobrovolníků. Hodnoty AUC a C_{max} lomitapidu u pacientů s mírným postižením funkce jater byly o 47 %, respektive 4 % vyšší než u zdravých dobrovolníků. U pacientů s těžkým postižením funkce jater (skóre dle Child-Pugh 10–15) nebyl přípravek Lojuxta studován.

Pediatrická populace

U dětí mladších 18 let nebyl lomitapid studován.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Základním zjištěním toxikologických studií léčiva s opakovanou perorální dávkou u hlodavců a psů byla akumulace lipidů v tenkém střevě a/nebo v játrech spojená s poklesem sérových hladin cholesterolu a/nebo triglyceridů. Tyto změny jsou vzhledem k mechanismu působení lomitapidu sekundární. Další změny související s játry ve studiích toxicity s opakovanou dávkou u potkanů a psů zahrnovaly zvýšené hladiny sérové aminotransferázy, subakutní zánět (pouze u potkanů) a nekrózu jednotlivých buněk. V jednoleté studii s opakovanou dávkou u psů se v játrech nevyskytovaly mikroskopické změny, ačkoli u fen byla minimálně zvýšená sérová hladina AST.

U hlodavců byla pozorována plicní histiocytóza. U psů byl pozorován pokles parametrů erytrocytů i poikilocytóza a/nebo anizocytóza. U psů byla v šestiměsíční studii při 205násobku lidské expozice (AUC) 60 mg pozorována testikulární toxicita. V roční studii u psů nebyly při 64násobku lidské expozice 60 mg pozorovány nežádoucí účinky na varlata.

Ve studii nutriční karcinogenity u myši byl lomitapid podáván po dobu až 104 týdnů v dávkách v rozmezí 0,3 až 45 mg/kg/den. Při dávkách $\geq 1,5$ mg/kg/den u samců (≥ 2 násobek lidské expozice při 60 mg denně na základě AUC) a $\geq 7,5$ mg/kg/den u samic (≥ 9 násobek lidské expozice při 60 mg na základě AUC) došlo ke statisticky významnému vzestupu incidence adenomu i karcinomu jater. Incidence karcinomu tenkého střeva a/nebo kombinovaného adenomu a karcinomu (u myši vzácné nádory) byla významně zvýšena při dávkách ≥ 15 mg/kg/den u samců (≥ 26 násobek lidské expozice při 60 mg na základě AUC) a 15 mg/kg/den u samic (22násobek lidské expozice při 60 mg na základě AUC).

Ve studii perorální kancerogenity u potkanů byl lomitapid podáván po dobu až 99 týdnů v dávkách až 7,5 mg/kg/den u samců a 2,0 mg/kg/den u samic. U samců i samic byla pozorována fokální jaterní fibróza a pouze u samců byla pozorována cystická degenerace jater. U samců s vysokou dávkou byla pozorována zvýšená incidence pankreatického acinárního adenomu při expozici 6krát vyšší než u lidí při 60 mg na základě AUC.

V panelu studií *in vitro* a *in vivo* nebyl lomitapid mutagenní ani genotoxický.

Lomitapid neměl účinek na reprodukční funkce u samic potkanů v dávkách až 1 mg/kg nebo samců potkanů v dávkách až 5 mg/kg. Systémová expozice lomitapidu v těchto dávkách byla odhadována na čtyřnásobek (samice) až pětinašobek (samci) expozice u lidí při 60 mg na základě AUC.

Lomitapid byl u potkanů teratogenní při současné absenci mateřské toxicity při expozici (AUC) odhadované na dvojnásobek lidské expozice při 60 mg. U králíků se nevyskytly známky embryofetální

toxicity při trojnásobku maximální doporučené denní dávky u lidí (MRHD) 60 mg na základě plochy tělesného povrchu. Embryofetální toxicita při absenci mateřské toxicity byla pozorována u králíků při $\geq 6,5$ násobku MRHD. U fretek byl lomitapid toxický pro matku i teratogenní při dávkách $< 1 \times$ MRHD.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

předbobtnalý kukuřičný škrob
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
mikrokrytalická celulóza
monohydrát laktózy
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát

Obal tobolky:

Lojuxta 5 mg, 10 mg tvrdé tobolky
želatina
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)

Lojuxta 20 mg tvrdé tobolky
želatina
oxid titaničitý (E171)

Lojuxta 30 mg tvrdé tobolky
želatina
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
žlutý oxid železitý (E172)

Lojuxta 40 mg, 60 mg tvrdé tobolky
želatina
oxid titaničitý (E171)
žlutý oxid železitý (E172)

Tiskařský inkoust:

šelak
černý oxid železitý (E172)
propylenglykol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyetylenu o vysoké hustotě (HDPE) vybavená vložkou z polyesteru / hliníkové fólie / kartonu a s polypropylenovým šroubovacím uzávěrem.

Velikost balení:

28 tobolek

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/13/851/001 – Lojuxta 5 mg tvrdé tobolky

EU/1/13/851/002 – Lojuxta 10 mg tvrdé tobolky

EU/1/13/851/003 – Lojuxta 20 mg tvrdé tobolky

EU/1/13/851/004 – Lojuxta 30 mg tvrdé tobolky

EU/1/13/851/005 – Lojuxta 40 mg tvrdé tobolky

EU/1/13/851/006 – Lojuxta 60 mg tvrdé tobolky

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. června 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 26. května 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s „omezením“ (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku na trh má držitel rozhodnutí o registraci poskytnout edukační balíček všem lékařům, u kterých se očekává, že budou lomitapid předepisovat/používat.

Edukační balíček pro lékaře má obsahovat:

- souhrn údajů o přípravku,
- pokyny pro předepisujícího lékaře,
- brožury pro pacienty,
- bezpečnostní karty pacienta.

Držitel rozhodnutí o registraci se musí před distribucí tohoto přípravku v daném teritoriu dohodnout na obsahu a formátu edukačních materiálů a komunikačního plánu s příslušným vnitrostátním orgánem v každém členském státě.

Pokyny pro předepisující lékaře mají zahrnovat následující klíčové prvky:

Vhodný výběr pacientů

- Léčbu přípravkem Lojuxta má zahajovat a sledovat lékař, který má zkušenosti s léčbou poruch lipidů;
- v neklinických studiích byl přípravek Lojuxta teratogenní a ženy ve fertilním věku nesmějí být před zahájením léčby těhotné a musejí užívat účinnou antikoncepci.

Gastrointestinální (GIT) účinky

- Informace o nežádoucích účincích, včetně průjmu, nauzea, nadýmání, bolesti břicha nebo břišního dyskomfortu, nadmutí břicha, zvracení, dyspepsie, říhání a snížené chuti k jídlu;
- kontraindikace použití u pacientů se známým významným nebo chronickým onemocněním střeva, např. zánětlivým onemocněním střeva nebo malabsorpcí;
- doporučení navyšovat dávku přípravku Lojuxta postupně pro dosažení lepší snášenlivosti léčivého přípravku;
- doporučení pacientům týkající se:
 - nutnosti dodržovat dietu s nízkým obsahem tuků (tj. pacienti mají dodržovat dietu, ve které pochází méně než 20 % energie z tuků);
 - načasování podávání léčivého přípravku (přípravek Lojuxta se mají užívat nalačno, minimálně dvě hodiny po večeři);
 - potřeby užívat denně nutriční doplňky (tj. 400 IU vitamínu E, přibližně 200 mg kyseliny linolové, 110 mg kyseliny eikosapentaenové (EPA), 210 mg alfa-linolenové kyseliny (ALA) a 80 mg dokosaheptaenové kyseliny (DHA) denně).

Jaterní příhody související se zvýšením aminotransferáz a progresivní onemocnění jater

- Informace o kontraindikaci u pacientů se středně těžkým nebo těžkým preexistujícím postižením funkce jater/onemocněním jater včetně pacientů s neobjasněnými přetrvávajícími abnormálními testy jaterních funkcí;
- informace o klinických nálezech (tj. zvýšení jaterních enzymů a steatóze) u subjektů léčených přípravkem Lojuxta během fáze vývoje;
- doporučení nabádající k opatrnosti při používání přípravku Lojuxta s dalšími hepatotoxickými léčivými přípravky a doporučení zvážit častější sledování jaterních testů;
- doporučení pro pacienty týkající se rizika souběžného požívání alkoholu;
- doporučení týkající se sledování jaterních funkcí (měření jaterních enzymů a celkového bilirubinu) před léčbou přípravkem Lojuxta a během ní a doporučení týkající se rutinního screeningu pro detekci přítomnosti steatohepatitidy a jaterní fibrózy včetně specifických detailů screeningových testů při zahájení léčby a dále každoročně takto:
 - zobrazení elasticity tkáně, např. fibrosken, ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) nebo elastografie s použitím magnetické rezonance (MR);
 - měření biomarkerů a/nebo skórovací metody. Tyto metody zahrnují minimálně jeden marker z každé z následujících kategorií:
 - gama-GT, sérový albumin (poškození jater);
 - vysoce senzitivní C-reaktivní protein (hs-CRP), rychlost sedimentace erytrocytů (ESR), CK-18 fragment, NashTest (zánět jater);
 - rozšířený panel pro detekci jaterní fibrózy (ELF), fibrometr, poměr AST/ALT, skóre fib-4, fibroteset (jaterní fibróza).

Ženy v reprodukčním věku

- Lomitapid byl v neklinických studiích teratogenní a je kontraindikován u žen, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět. Ženám, které otěhotní, má být poskytnuto poradenství a mají být odeslány ke specialistovi na teratologii;
- před zahájením léčby žen ve fertilním věku:
 - má být potvrzeno, že žena není těhotná;

- má být poskytnuto vhodné poradenství o účinných metodách antikoncepce a má být zahájeno podávání účinné antikoncepce;
- upozornění na možnou ztrátu účinnosti perorálních antikoncepčních přípravků v důsledku průjmu či zvracení a na nutnost používat další antikoncepci po dobu 7 dní po ústupu symptomů;
- ženy mají okamžitě informovat svého lékaře, pokud se domnívají, že by mohly být těhotné.

Lékové interakce

- Informace o interakcích s inhibitory a induktory CYP3A4, kumarinovými antikoagulanty, statiny, P-gp substráty, perorálními antikoncepčními přípravky, sekvestranty žlučových kyselin a grapefruitovým džusem;
- význam suplementace mastných kyselin a vitamínů rozpustných v tucích;
- dodržování režimu suplementace se má být ověřovat na pravidelných kontrolách dle rozvrhu a význam suplementace má být zdůrazněn.

Edukační materiály pro pacienty

Informace, že edukační materiály pro pacienty, které jsou součástí balíčku pro předepisujícího lékaře, mohou být použity pro konzultaci s pacientem.

Všem pacientům v čase zahájení léčby přípravkem Lojuxta má být poskytnuta kopie brožury pro pacienta a bezpečnostní karta pacienta.

Pacienti mají být informováni, že bezpečnostní kartu pacienta je nutné nosit při sobě a ukázat ji všem lékařům, kteří je léčí.

Registr LOWER (Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry)

Informace o existenci a významu celosvětového observačního registru určeného k systematickému sběru informací o výsledcích z hlediska bezpečnosti a účinnosti u pacientů léčených lomitapidem. Předepisující lékaři jsou vyzýváni, aby všechny pacienty léčené přípravkem Lojuxta zařadili do globálního registru.

Brožura pro pacienty

Brožura pro pacienty má zahrnovat následující klíčové prvky:

- neužívat přípravek Lojuxta, jestliže má pacient problémy s játry nebo neobjasněné abnormální jaterní testy;
- informace, že lomitapid může způsobit problémy s játry;
- nutnost informovat lékaře, pokud měl pacient v minulosti onemocnění jater;
- nutnost informovat lékaře o veškerých léčivých přípravcích, které pacient užívá, jelikož je nutné věnovat zvláštní pozornost situaci, kdy jsou zároveň užívána jiná léčiva, která mohou způsobit onemocnění jater;
- symptomy onemocnění jater, u kterých má pacient vyhledat lékaře;
- vysvětlení všech typů prováděných testů (zobrazovacích metod i krevních testů) pro kontrolu jaterních funkcí a význam jejich pravidelného provádění;
- informace, že lomitapid byl v neklinických studiích teratogenní a nemá se užívat během těhotenství nebo u pacientek, které se snaží otěhotnět;
- ženy v reprodukčním věku mají používat adekvátní antikoncepci, a pokud mají podezření, že by mohly být těhotné, musejí neprodleně informovat svého lékaře;
- přípravek Lojuxta může způsobit průjem a zvracení a pokud tato situace nastane, musejí pacientky užívající perorální antikoncepci používat další antikoncepční metody po dobu 7 dní po ústupu symptomů;
- informace o interakcích s inhibitory a induktory CYP3A4, kumarinovými antikoagulanty, statiny, P-gp substráty, perorálními antikoncepčními přípravky, sekvestranty žlučových kyselin;
- nutnost vyvarovat se alkoholu;
- nutnost vyvarovat se grapefruitového džusu;
- význam suplementace mastných kyselin a vitamínů rozpustných v tucích (vitamínu E);
- informace o významu dodržování diety s nízkým obsahem tuků (diety dodávající méně než 20 %

energie z tuku);

- informace o užívání přípravku Lojuxta ve večerních hodinách spolu s vodou minimálně 2 hodiny po večeři a bez jídla;
- informace o existenci a významu celosvětového observačního registru pro hodnocení lomitapidu (Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry) určeného k systematickému sběru informací o výsledcích z hlediska bezpečnosti a účinnosti u pacientů léčených lomitapidem.

Bezpečnostní karta pacienta

Účelem bezpečnostní karty pacienta je informovat zdravotnické profesionály před předepsáním dalšího léčivého přípravku o možných vzájemných interakcích mezi léčivy. Pacientům bude doporučeno, aby tuto kartu nosili při sobě a všem ošetřujícím lékařům ji ukázali.

Tato karta bude poskytovat informace o interakcích s:

- inhibitory CYP3A4;
- induktory CYP3A4;
- kumarinovými antikoagulancii;
- statiny;
- substráty P-gp;
- perorálními antikoncepčními přípravky obsahujícími estrogény.

• Povinnost uskutečnit poregistrační opatření

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedené opatření:

Popis	Termín splnění
Neintervenci PAES: za účelem posouzení účinku léčby lomitapidem na závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE) má držitel rozhodnutí o registraci provést observační, multicentrickou, dlouhodobou, otevřenou, retrospektivní a prospektivní studii u pacientů v EU s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie a předložit její výsledky.	30. června 2027

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle čl. 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
<p>Registr LOWER – dlouhodobá prospektivní observační studie za účelem systematického sběru informací o výsledcích z hlediska bezpečnosti a účinnosti u pacientů léčených lomitapidem a za účelem hodnocení výskytu a výsledků těhotenství u žen v reprodukčním věku, léčených lomitapidem, které se rozhodnou po informacích od teratologa v těhotenství pokračovat.</p> <p>Žadatel spustí dlouhodobou prospektivní observační studii za účelem systematického sběru informací o výsledcích z hlediska bezpečnosti a účinnosti u pacientů léčených lomitapidem.</p> <p>Studie má následující cíle:</p> <ul style="list-style-type: none">• hodnotit u pacientů léčených lomitapidem výskyt následujících situací:<ul style="list-style-type: none">○ jaterních příhod;○ gastrointestinálních příhod;○ nádorů tenkého střeva, jater, kolorekta a slinivky;○ příhod souvisejících s koagulopatií;○ závažných nežádoucích srdečních příhod (MACE);○ úmrtí včetně příčiny úmrtí;• hodnotit výskyt a výsledky těhotenství u žen v reprodukčním věku léčených lomitapidem, které se rozhodnou po informacích od teratologa v těhotenství pokračovat. Sledovány budou primárně závažné vrozené vady;• hodnotit dlouhodobou účinnost lomitapidu v rámci udržování kontroly hladiny sérových lipidů v klinické praxi;• hodnotit, zda lékaři předepisující lomitapid dodržují screeningová a monitorovací doporučení specifikovaná v informacích o přípravku a v edukačních materiálech.	<p>V čase každoročního přehodnocení bude předložena výroční zpráva.</p>

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABÍČKA A LAHVIČKA (5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg a 60 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lojuxta 5 mg tvrdé tobolky
Lojuxta 10 mg tvrdé tobolky
Lojuxta 20 mg tvrdé tobolky
Lojuxta 30 mg tvrdé tobolky
Lojuxta 40 mg tvrdé tobolky
Lojuxta 60 mg tvrdé tobolky
lomitapidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje lomitapidi mesilas ekvivalentní lomitapidum 5 mg.
Jedna tvrdá tobolka obsahuje lomitapidi mesilas ekvivalentní lomitapidum 10 mg.
Jedna tvrdá tobolka obsahuje lomitapidi mesilas ekvivalentní lomitapidum 20 mg.
Jedna tvrdá tobolka obsahuje lomitapidi mesilas ekvivalentní lomitapidum 30 mg.
Jedna tvrdá tobolka obsahuje lomitapidi mesilas ekvivalentní lomitapidum 40 mg.
Jedna tvrdá tobolka obsahuje lomitapidi mesilas ekvivalentní lomitapidum 60 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.
Podrobnější informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdé tobolky
28 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

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

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Lojuxta 5 mg tvrdé tobolky
Lojuxta 10 mg tvrdé tobolky
Lojuxta 20 mg tvrdé tobolky
lomitapidum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Lojuxta a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lojuxta užívat
3. Jak se přípravek Lojuxta užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Lojuxta uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Lojuxta a k čemu se používá

Přípravek Lojuxta obsahuje léčivou látku zvanou lomitapid. Lomitapid je „látka modifikující hladinu tuků“, která funguje tak, že blokuje působení „mikrozomálního triglyceridového transportního proteinu“. Tento protein se nachází v jaterních buňkách a střevních buňkách, kde se účastní sestavování mastných látek do větších částic, které jsou poté uvolňovány do krevního řečiště. Blokadou tohoto proteinu tento léčivý přípravek snižuje hladinu tuků a cholesterolu (lipidů) v krvi.

Přípravek Lojuxta se používá k léčbě dospělých pacientů s velmi vysokým cholesterolem z důvodu onemocnění přenášeného v rodině (homozygotní formy familiární hypercholesterolemie neboli HoFH). Onemocnění je v typickém případě zděděno jak od otce, tak od matky, kteří také zdědili vysokou hladinu cholesterolu od svých rodičů. Hladiny „špatného“ cholesterolu u pacientů jsou od velmi raného věku velmi vysoké. „Špatný“ cholesterol může vést již v časném věku k srdečnímu infarktu, mozkové mrtvici nebo dalším příhodám. Přípravek Lojuxta se používá společně s dietou s nízkým obsahem tuků a další léčbou snižující koncentraci tuků v krvi ke snížení hladiny cholesterolu.

Přípravek Lojuxta může snížit krevní hladiny:

- cholesterolu z lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) („špatného“ cholesterolu),
- celkového cholesterolu,
- apolipoproteinu B, proteinu, který přenáší „špatný cholesterol“ v krvi,
- triglyceridů (tuku přenášeného v krvi).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lojuxta užívat

Neužívejte přípravek Lojuxta

- jestliže jste alergický(á) na lomitapid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte onemocnění jater nebo neobjasněné abnormální jaterní testy,
- jestliže máte střevní problémy nebo nemůžete vstřebávat stravu ze střeva,
- jestliže užíváte denně více než 40 mg simvastatinu (dalšího léčivého přípravku používaného ke snižování cholesterolu, viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek Lojuxta“),
- jestliže užíváte některý z těchto léčivých přípravků, které ovlivňují způsob odbourávání lomitapidu v těle:
 - itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol, posakonazol (na plísňové infekce),
 - telithromycin, klarithromycin, erythromycin (na bakteriální infekce),
 - indinavir, nelfinavir, sakvinavir, ritonavir (na infekci HIV),
 - diltiazem, verapamil (na vysoký krevní tlak nebo anginu pectoris) a dronedaron (na regulaci srdečního rytmu),
- jestliže jste těhotná, snažíte se otěhotnět nebo se domníváte, že byste mohla být těhotná (viz bod 2, „Těhotenství a kojení“).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Lojuxta se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- jste měl(a) problémy s játry, včetně problémů s játry při užívání jiných léčivých přípravků. Tyto tobolečky mohou způsobit nežádoucí účinky, které mohou být také příznaky problémů s játry. Tyto nežádoucí účinky jsou uvedeny v bodě 4, a pokud se u vás jakýkoli z těchto příznaků a známek objeví, **musíte neprodleně informovat svého lékaře**, protože mohou být způsobeny poškozením jater. Před zahájením léčby, při zvyšování dávky a pravidelně během léčby vám bude lékař provádět krevní testy za účelem kontroly jater. Tyto krevní testy pomáhají vašemu lékaři upravit dávku. Jestliže vaše testy ukazují na onemocnění jater, může se lékař rozhodnout dávku snížit nebo léčbu ukončit.

V některých případech u Vás může dojít ke ztrátě tekutin/dehydrataci, např. v případě zvracení, pocitu na zvracení a průjmu. Je důležité dehydrataci předejít tím, že budete pít dostatek tekutin (viz bod 4).

Děti a dospívající

U dětí a dospívajících mladších 18 let nebyly provedeny žádné studie. Použití tohoto léčivého přípravku u dětí a dospívajících se proto nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Lojuxta

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Další léčivé přípravky mohou ovlivnit způsob fungování přípravku Lojuxta. Společně s přípravkem Lojuxta neužívejte následující léčivé přípravky:

- některé léčivé přípravky na bakteriální, plísňové infekce nebo infekci HIV (viz bod 2, „Neužívejte přípravek Lojuxta“)
- některé léčivé přípravky na vysoký krevní tlak, anginu pectoris nebo k regulaci srdečního rytmu (viz bod 2, „Neužívejte přípravek Lojuxta“).

Musíte také informovat svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z následujících léčivých přípravků, protože může být nutné změnit vaši dávku přípravku Lojuxta:

- léčivé přípravky, které snižují cholesterol (např. atorvastatin),
- kombinované perorální antikoncepční přípravky (např. ethinylestradiol, norgestimát),
- glukokortikoidy (např. beklometazon, prednizolon), steroidní léčivé přípravky používané k léčbě zánětu u onemocnění, jako je závažné astma, artritida,

- léčivé přípravky určené k léčbě nádorových onemocnění (např. bikalutamid, lapatinib, metotrexát, nilotinib, pazopanib, tamoxifen) nebo pocitu na zvracení/zvracení při léčbě nádorových onemocnění (např. fosaprepitant),
- léčivé přípravky určené ke snížení aktivity imunitního systému (např. cyklosporin, takrolimus),
- léčivé přípravky určené k léčbě bakteriálních či plísňových infekcí (např. nafcilin, azithromycin, roxithromycin, klotrimazol),
- léčivé přípravky určené k léčbě a prevenci krevních sraženin (např. cilostazol, tikagrelor),
- léčivé přípravky určené k léčbě anginy pectoris – bolesti na hrudi srdečního původu (např. ranolazin),
- léčivé přípravky na snížení krevního tlaku (např. amlodipin, lacidipin),
- léčivé přípravky na regulaci srdečního rytmu (např. amiodaron),
- léčivé přípravky určené k léčbě epilepsie (např. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin),
- léčivé přípravky určené k léčbě diabetu (např. pioglitazon, linagliptin),
- léčivé přípravky určené k léčbě tuberkulózy (např. izoniazid, rifampicin),
- tetracyklinová antibiotika určené k léčbě infekcí, jako jsou infekce močového traktu,
- léčivé přípravky určené k léčbě úzkostných poruch a deprese (např. alprazolam, fluoxetin, fluvoxamin),
- antacida (např. ranitidin, cimetidin),
- aminoglutetimid – léčivý přípravek používaný k léčbě Cushingova syndromu,
- léčivé přípravky určené k léčbě závažného akné (např. izotretinoin),
- paracetamol – určený k léčbě bolesti,
- léčivé přípravky určené k léčbě cystické fibrózy (např. ivakaflor),
- léčivé přípravky určené k léčbě močové inkontinence (např. propiverin),
- léčivé přípravky používané ke snížení hladin sodíku v krvi (např. tolvaptan),
- léčivé přípravky určené k léčbě nadměrné denní spavosti (např. modafinil),
- některé rostlinné přípravky:
 - třezalka tečkovaná (na depresi),
 - ginkgo (na zlepšení paměti),
 - vodilka kanadská (na záněty a infekce).

Přípravek Lojuxta může ovlivnit způsob fungování dalších léčivých přípravků. Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z následujících léčivých přípravků:

- perorální antikoncepční přípravky (viz bod 2, „Těhotenství a kojení“),
- další léčivé přípravky používané na snížení cholesterolu, jako jsou:
 - statiny, např. simvastatin. Riziko poškození jater se zvyšuje, když je tento léčivý přípravek užíván zároveň se statiny. Může dojít k nárůstu bolesti a pobolívání svalů (myalgie) nebo se může vyskytnout svalová slabost (myopatie). **Neprodlužte kontaktujte svého lékaře, pokud se u vás objeví nevysvětlené pobolívání a bolest svalů, citlivost nebo svalová slabost.** Při užívání přípravku Lojuxta neužívejte více než 40 mg simvastatinu (viz bod 2, „Neužívejte přípravek Lojuxta“),
- kumarinová antikoagulancia na ředění krve (např. warfarin),
- léčivé přípravky určené k léčbě nádorových onemocnění (např. everolimus, imatinib, lapatinib, nilotinib, topotekan),
- léčivé přípravky na snížení aktivity imunitního systému (např. sirolimus),
- léčivé přípravky určené k léčbě HIV (např. maravirok),
- léčivé přípravky určené k léčbě a prevenci krevních sraženin (např. dabigatran-etexilát),
- léčivé přípravky určené k léčbě anginy pectoris – bolesti na hrudi srdečního původu (např. ranolazin),
- léčivé přípravky na snížení krevního tlaku (např. talinolol, aliskiren, ambrisentan),
- léčivé přípravky na regulaci srdečního rytmu (např. digoxin),
- léčivé přípravky určené k léčbě diabetu (např. saxagliptin, sitagliptin),
- léčivé přípravky určené k léčbě dny (např. kolchicin),
- léčivé přípravky na snížení hladin sodíku v krvi (např. tolvaptan),
- antihistaminika, přípravky určené k léčbě senné rýmy (např. fexofenadin).

Přípravek Lojuxta s jídlem, pitím a alkoholem

- Nepijte grapefruitový džus jakéhokoli typu.
- Požívání alkoholu během léčby přípravkem Lojuxta se nedoporučuje.
- Pokud užíváte mátový olej nebo hořké pomeranče, může být u vás nutná úprava dávky přípravku Lojuxta.
- Pro snížení pravděpodobnosti břišních potíží musíte během užívání tohoto léčivého přípravku dodržovat dietu s nízkým obsahem tuků. Abyste zjistili, co můžete během užívání přípravku Lojuxta jíst, spolupracujte s nutričním poradcem.

Těhotenství a kojení

Neužívejte tento léčivý přípravek, jestliže jste těhotná, snažíte se otěhotnět nebo se domníváte, že byste mohla být těhotná, protože existuje možnost, že by tento přípravek mohl poškodit nenarozené dítě. Jestliže při používání tohoto léčivého přípravku otěhotníte, okamžitě zavolejte svému lékaři a přestaňte tobolekky užívat.

Těhotenství

- Před zahájením léčby se ujistěte, že nejste těhotná a že užíváte účinnou antikoncepci dle doporučení svého lékaře. Jestliže užíváte antikoncepční pilulky a prodělala jste epizodu průjmu či zvracení, která trvala více než 2 dny, musíte užívat alternativní metodu antikoncepce (např. kondomy, pesar) po dobu 7 dní po ústupu příznaků.
- Jestliže se po zahájení léčby přípravkem Lojuxta rozhodnete otěhotnět, informujte prosím svého lékaře, protože bude nutné změnit vaši léčbu.

Kojení

- Není známo, zda přípravek Lojuxta přechází do mateřského mléka. Prosím informujte svého lékaře, pokud kojíte nebo plánujete kojit. Váš lékař vám může doporučit, abyste přestala užívat přípravek Lojuxta nebo abyste přestala kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Vaše léčba může ovlivnit vaši schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje. Pokud během léčby pocítíte závrať, neřid'te dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje, dokud se nebudete cítit lépe.

Přípravek Lojuxta obsahuje laktózu a sodík

Pokud vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, porad'te se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Lojuxta užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem. Tyto tobolekky vám má podávat lékař se zkušenostmi s léčbou poruch lipidů, který vás také bude pravidelně sledovat.

Doporučená počáteční dávka je tobolekka 5 mg jednou denně. Váš lékař může postupem času pomalu dávku zvyšovat až na maximální dávku 60 mg jednou denně. Váš lékař vás bude informovat:

- jakou dávku užívat a po jak dlouhou dobu,
- kdy zvýšit či snížit vaši dávku.

Dávku si samovolně neměňte.

- Tento léčivý přípravek užívejte jednou denně před spaním spolu se sklenicí vody minimálně 2 hodiny po večeři (viz bod 2, „Přípravek Lojuxta s jídlem, pitím a alkoholem“).

- Tento léčivý přípravek neužívejte s jídlem, protože užívání těchto tobolek s jídlem může způsobit žaludeční problémy (viz bod 2 „Přípravek Lojuxta s jídlem, pitím a alkoholem“).
- Jestliže užíváte další léčivý přípravek snižující cholesterol vazbou na žlučové kyseliny, jako je kolesevelam nebo cholestyramin, užívejte léčivý přípravek vázající žlučové kyseliny minimálně **4 hodiny před užíváním přípravku Lojuxta nebo 4 hodiny po něm**.

Lékař může změnit čas užívání léků, aby nedošlo k vzájemnému ovlivňování jejich účinků, případně může snížit užívanou dávku přípravku Lojuxta. Informujte lékaře o jakýchkoli změnách v užívaných lécích.

Při užívání tohoto léčivého přípravku budete také muset denně užívat doplňky s vitamínem E a esenciálními mastnými kyselinami (omega-3 a omega-6). Obvyklá dávka, kterou budete muset užívat, je uvedena dále. Zeptejte se svého lékaře nebo nutričního poradce, kde tyto doplňky získat. Viz bod 2, „Přípravek Lojuxta s jídlem, pitím a alkoholem“.

Denní množství	
Vitamín E	400 IU*
Omega-3	Přibližně
EPA	110 mg*
DHA	80 mg
ALA	210 mg
Omega-6	
Kyselina linolová	200 mg

* IU – mezinárodní jednotky, mg – miligramy

Jestliže jste užil(a) více přípravku Lojuxta, než jste měl(a)

Okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Lojuxta

Vezměte si normální dávku přípravku v obvyklém čase další den. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Lojuxta

Jestliže přestanete užívat tento léčivý přípravek, váš cholesterol se může opět zvýšit. Než přestanete tento léčivý přípravek užívat, měli byste kontaktovat svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky:

- Často byly udávány abnormální krevní testy jaterních funkcí (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob). Tyto příznaky problémů s játry zahrnují:
 - nauzea (pocit na zvracení),
 - zvracení,
 - bolest břicha,
 - bolest a pobolívání svalů,
 - horečku,
 - změnu zbarvení kůže nebo očního bělma do žluta,
 - větší únavu než obvykle,
 - pocit, jako by měl člověk chřipku.

Informujte svého lékaře okamžitě, pokud máte kterékoli z těchto příznaků, protože lékař může rozhodnout o ukončení léčby.

Vyskytly se také následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- průjem,
- nauzea a zvracení (pocit na zvracení nebo zvracení),
- bolest břicha, nevolnost nebo nadýmání,
- snížená chuť k jídlu,
- poruchy zažívání,
- plynatost (větry),
- zácpa,
- úbytek tělesné hmotnosti.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- zánět žaludku a střev, který způsobuje průjem a zvracení,
- regurgitace (návrat nestrávené potravy zpět do úst),
- říhání,
- pocit nedostatečného vyprázdnění (stolice), urgentní potřeba vyprázdnění stolice,
- krvácení z rektu (konečníku) nebo krev ve stolici,
- závrať, bolest hlavy, migréna,
- únava, nedostatek energie nebo celková slabost,
- zvětšení, poškození nebo ztukovatění jater,
- změna zbarvení kůže do fialova, tuhé boule na kůži, vyrážka, žluté boule na kůži,
- změny testů krevní srážlivosti,
- změny krevního obrazu,
- snížená hladina draslíku, karotenu, vitamínu E, vitamínu K v krvi,
- svalové spasmy.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- chřipka či nachlazení, horečka, zánět vedlejších dutin nosních, kašel,
- nízký počet červených krvinek (anémie),
- dehydratace, sucho v ústech,
- zvýšená chuť k jídlu,
- pálení nebo svědění kůže,
- otok oka,
- vřed nebo bolestivé místo v hrdle,
- zvracení krve,
- suchá kůže,
- puchýře,
- nadměrné pocení,
- bolest nebo otok kloubů, bolest rukou nebo nohou,
- bolest svalů,
- krev nebo bílkovina v moči,
- bolest na hrudi,
- změny chůze,
- abnormální test plicních funkcí.

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- vypadávání vlasů (alopecie)
- bolest svalů (myalgie)
- ztráta tekutin může způsobit bolest hlavy, sucho v ústech, závrať, únavu nebo bezvědomí (dehydrataci)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Lojuxta uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti (EXP) uvedené na štítku nebo na krabici. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Lojuxta obsahuje

- Léčivou látkou je lomitapidum.
Lojuxta 5 mg: Jedna tvrdá tobolka obsahuje lomitapidi mesilas ekvivalentní lomitapidum 5 mg.
Lojuxta 10 mg: Jedna tvrdá tobolka obsahuje lomitapidi mesilas ekvivalentní lomitapidum 10 mg.
Lojuxta 20 mg: Jedna tvrdá tobolka obsahuje lomitapidi mesilas ekvivalentní lomitapidum 20 mg.
- Pomocnými látkami jsou: předbobtnalý kukuřičný škrob, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), mikrokrytalická celulóza, monohydrát laktózy, koloidní bezvodý oxid křemičitý a magnesium-stearát (viz bod 2 „Přípravek Lojuxta obsahuje laktózu a sodík“).

Obal tobolky:

- Obal tobolek 5 mg a 10 mg obsahuje želatinu, oxid titaničitý (E171) a červený oxid železitý (E172).
- Obal tobolek 20 mg obsahuje želatinu a oxid titaničitý (E171).
- Všechny tobolky jsou potišťeny jedlým černým inkoustem.

Jak přípravek Lojuxta vypadá a co obsahuje toto balení

- Přípravek Lojuxta 5 mg jsou tvrdé tobolky s oranžovou svrchní i spodní částí potišťené černým inkoustem s textem „5 mg“ na spodní části a „A733“ na svrchní části tobolky.
- Přípravek Lojuxta 10 mg jsou tvrdé tobolky s oranžovou svrchní a bílou spodní částí potišťené černým inkoustem s textem „10 mg“ na spodní části a „A733“ na svrchní části tobolky.
- Přípravek Lojuxta 20 mg jsou tvrdé tobolky s bílou svrchní i spodní částí potišťené černým inkoustem s textem „20 mg“ na spodní části a „A733“ na svrchní části tobolky.

Velikosti balení:

- 28 tobolek.

Držitel rozhodnutí o registraci

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Amryt Pharmaceuticals DAC
Τηλ: +800 44 474447
Τηλ: +44 1604 549952

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

medinfo@amrytpharma.com

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze tohoto onemocnění nebylo možné získat o tomto léčivém přípravku úplné informace.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace týkající se tohoto léčivého přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Lojuxta 30 mg tvrdé tobolky
Lojuxta 40 mg tvrdé tobolky
Lojuxta 60 mg tvrdé tobolky
lomitapidum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Lojuxta a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lojuxta užívat
3. Jak se přípravek Lojuxta užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Lojuxta uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Lojuxta a k čemu se používá

Přípravek Lojuxta obsahuje léčivou látku zvanou lomitapid. Lomitapid je „látka modifikující hladinu tuků“, která funguje tak, že blokuje působení „mikrozomálního triglyceridového transportního proteinu“. Tento protein se nachází v jaterních buňkách a střevních buňkách, kde se účastní sestavování mastných látek do větších částic, které jsou poté uvolňovány do krevního řečiště. Blokadou tohoto proteinu tento léčivý přípravek snižuje hladinu tuků a cholesterolu (lipidů) v krvi.

Přípravek Lojuxta se používá k léčbě dospělých pacientů s velmi vysokým cholesterolem z důvodu onemocnění přenášeného v rodině (homozygotní formy familiární hypercholesterolemie neboli HoFH). Onemocnění je v typickém případě zděděno jak od otce, tak od matky, kteří také zdědili vysokou hladinu cholesterolu od svých rodičů. Hladiny „špatného“ cholesterolu u pacientů jsou od velmi raného věku velmi vysoké. „Špatný“ cholesterol může vést již v časném věku k srdečnímu infarktu, mozkové mrtvici nebo dalším příhodám. Přípravek Lojuxta se používá společně s dietou s nízkým obsahem tuků a další léčbou snižující koncentraci tuků v krvi ke snížení hladiny cholesterolu.

Přípravek Lojuxta může snížit krevní hladiny:

- cholesterolu z lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) („špatného“ cholesterolu),
- celkového cholesterolu,
- apolipoproteinu B, proteinu, který přenáší „špatný cholesterol“ v krvi,
- triglyceridů (tuku přenášeného v krvi)

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lojuxta užívat

Neužívejte přípravek Lojuxta

- jestliže jste alergický(á) na lomitapid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte onemocnění jater nebo neobjasněné abnormální jaterní testy,
- jestliže máte střevní problémy nebo nemůžete vstřebávat stravu ze střeva,
- jestliže užíváte denně více než 40 mg simvastatinu (dalšího léčivého přípravku používaného ke snižování cholesterolu, viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek Lojuxta“),
- jestliže užíváte některý z těchto léčivých přípravků, které ovlivňují způsob odbourávání lomitapidu v těle:
 - itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol, posakonazol (na plísňové infekce),
 - telithromycin, klarithromycin, erythromycin (na bakteriální infekce),
 - indinavir, nelfinavir, sakvinavir, ritonavir (na infekci HIV),
 - diltiazem, verapamil (na vysoký krevní tlak nebo anginu pectoris) a dronedaron (na regulaci srdečního rytmu),
- jestliže jste těhotná, snažíte se otěhotnět nebo se domníváte, že byste mohla být těhotná (viz bod 2, „Těhotenství a kojení“).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Lojuxta se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- jste měl(a) problémy s játry, včetně problémů s játry při užívání jiných léčivých přípravků. Tyto tobolečky mohou způsobit nežádoucí účinky, které mohou být také příznaky problémů s játry. Tyto nežádoucí účinky jsou uvedeny v bodě 4, a pokud se u vás jakýkoli z těchto příznaků a známek objeví, **musíte neprodleně informovat svého lékaře**, protože mohou být způsobeny poškozením jater. Před zahájením léčby, při zvyšování dávky a pravidelně během léčby vám bude lékař provádět krevní testy za účelem kontroly jater. Tyto krevní testy pomáhají vašemu lékaři upravit dávku. Jestliže vaše testy ukazují na onemocnění jater, může se lékař rozhodnout dávku snížit nebo léčbu ukončit.

V některých případech u Vás může dojít ke ztrátě tekutin/dehydrataci, např. v případě zvracení, pocitu na zvracení a průjmu. Je důležité dehydrataci předejít tím, že budete pít dostatek tekutin (viz bod 4).

Děti a dospívající

U dětí a dospívajících mladších 18 let nebyly provedeny žádné studie. Použití tohoto léčivého přípravku u dětí a dospívajících se proto nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Lojuxta

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Další léčivé přípravky mohou ovlivnit způsob fungování přípravku Lojuxta. Společně s přípravkem Lojuxta neužívejte následující léčivé přípravky:

- některé léčivé přípravky na bakteriální, plísňové infekce nebo infekci HIV (viz bod 2, „Neužívejte přípravek Lojuxta“)
- některé léčivé přípravky na vysoký krevní tlak, anginu pectoris nebo regulaci srdečního rytmu (viz bod 2, „Neužívejte přípravek Lojuxta“)

Musíte také informovat svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z následujících léčivých přípravků, protože může být nutné změnit vaši dávku přípravku Lojuxta:

- léčivé přípravky, které snižují cholesterol (např. atorvastatin),
- kombinované perorální antikoncepční přípravky (např. ethinylestradiol, norgestimát),
- glukokortikoidy (např. beklometazon, prednizolon), steroidní léčivé přípravky používané k léčbě zánětu u onemocnění, jako je závažné astma, artritida,

- léčivé přípravky určené k léčbě nádorových onemocnění (např. bicalutamid, lapatinib, metotrexát, nilotinib, pazopanib, tamoxifen) nebo pocitu na zvracení/zvracení při léčbě nádorových onemocnění (např. fosaprepitant),
- léčivé přípravky určené ke snížení aktivity imunitního systému (např. cyklosporin, takrolimus),
- léčivé přípravky určené k léčbě bakteriálních či plísňových infekcí (např. nafcilin, azithromycin, roxithromycin, klothrimazol),
- léčivé přípravky určené k léčbě a prevenci krevních sraženin (např. cilostazol, tikagrelor),
- léčivé přípravky určené k léčbě anginy pectoris – bolesti na hrudi srdečního původu (např. ranolazin),
- léčivé přípravky na snížení krevního tlaku (např. amlodipin, lacidipin),
- léčivé přípravky na regulaci srdečního rytmu (např. amiodaron),
- léčivé přípravky určené k léčbě epilepsie (např. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin),
- léčivé přípravky určené k léčbě diabetu (např. pioglitazon, linagliptin),
- léčivé přípravky určené k léčbě tuberkulózy (např. izoniazid, rifampicin),
- tetracyklinová antibiotika určené k léčbě infekcí, jako jsou infekce močového traktu,
- léčivé přípravky určené k léčbě úzkostných poruch a deprese (např. alprazolam, fluoxetin, fluvoxamin),
- antacida (např. ranitidin, cimetidin),
- aminoglutetimid – léčivý přípravek používaný k léčbě Cushingova syndromu,
- léčivé přípravky určené k léčbě závažného akné (např. izotretinoin),
- paracetamol – určený k léčbě bolesti,
- léčivé přípravky určené k léčbě cystické fibrózy (např. ivakaflor),
- léčivé přípravky určené k léčbě močové inkontinence (např. propiverin),
- léčivé přípravky používané ke snížení hladin sodíku v krvi (např. tolvaptan),
- léčivé přípravky určené k léčbě nadměrné denní spavosti (např. modafinil),
- některé rostlinné přípravky:
 - třezalka tečkovaná (na depresi),
 - ginkgo (na zlepšení paměti),
 - vodilka kanadská (na záněty a infekce)

Přípravek Lojuxta může ovlivnit způsob fungování dalších léčivých přípravků. Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z následujících léčivých přípravků:

- perorální antikoncepční přípravky (viz bod 2, „Těhotenství a kojení“),
- další léčivé přípravky používané na snížení cholesterolu, jako jsou:
 - statiny, např. simvastatin. Riziko poškození jater se zvyšuje, když je tento léčivý přípravek užíván zároveň se statiny. Může dojít k nárůstu bolesti a pobolívání svalů (myalgie) nebo se může vyskytnout svalová slabost (myopatie). **Neprodlleň kontaktujte svého lékaře, pokud se u vás objeví nevysvětlené pobolívání a bolest svalů, citlivost nebo svalová slabost.** Při užívání přípravku Lojuxta neužívejte více než 40 mg simvastatinu (viz bod 2, „Neužívejte přípravek Lojuxta“),
- kumarinová antikoagulancia na ředění krve (např. warfarin),
- léčivé přípravky určené k léčbě nádorových onemocnění (např. everolimus, imatinib, lapatinib, nilotinib, topotekan),
- léčivé přípravky na snížení aktivity imunitního systému (např. sirolimus),
- léčivé přípravky určené k léčbě HIV (např. maravirok),
- léčivé přípravky určené k léčbě a prevenci krevních sraženin (např. dabigatran-etexilát),
- léčivé přípravky určené k léčbě anginy pectoris – bolesti na hrudi srdečního původu (např. ranolazin),
- léčivé přípravky na snížení krevního tlaku (např. talinolol, aliskiren, ambrisentan),
- léčivé přípravky na regulaci srdečního rytmu (např. digoxin),
- léčivé přípravky určené k léčbě diabetu (např. saxagliptin, sitagliptin),
- léčivé přípravky určené k léčbě dny (např. kolchicin),
- léčivé přípravky na snížení hladin sodíku v krvi (např. tolvaptan),
- antihistaminika, přípravky určené k léčbě senné rýmy (např. fexofenadin).

Přípravek Lojuxta s jídlem, pitím a alkoholem

- Nepijte grapefruitový džus jakéhokoli typu.
- Požívání alkoholu během léčby přípravkem Lojuxta se nedoporučuje.
- Pokud užíváte mátový olej nebo hořké pomeranče, může být u vás nutná úprava dávky přípravku Lojuxta.
- Pro snížení pravděpodobnosti břišních potíží musíte během užívání tohoto léčivého přípravku dodržovat dietu s nízkým obsahem tuků. Abyste zjistili, co můžete během užívání přípravku Lojuxta jíst, spolupracujte s nutričním poradcem.

Těhotenství a kojení

Neužívejte tento léčivý přípravek, jestliže jste těhotná, snažíte se otěhotnět nebo se domníváte, že byste mohla být těhotná, protože existuje možnost, že by tento přípravek mohl poškodit nenarozené dítě. Jestliže při používání tohoto léčivého přípravku otěhotníte, okamžitě zavolejte svému lékaři a přestaňte tobolekky užívat.

Těhotenství

- Před zahájením léčby se ujistěte, že nejste těhotná a že užíváte účinnou antikoncepci dle doporučení svého lékaře. Jestliže užíváte antikoncepční pilulky a prodělala jste epizodu průjmu či zvracení, která trvala více než 2 dny, musíte užívat alternativní metodu antikoncepce (např. kondomy, pesar) po dobu 7 dní po ústupu příznaků.
- Jestliže se po zahájení léčby přípravkem Lojuxta rozhodnete otěhotnět, informujte prosím svého lékaře, protože bude nutné změnit vaši léčbu.

Kojení

- Není známo, zda přípravek Lojuxta přechází do mateřského mléka. Prosím informujte svého lékaře, pokud kojíte nebo plánujete kojit. Váš lékař vám může doporučit, abyste přestala užívat přípravek Lojuxta nebo abyste přestala kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Vaše léčba může ovlivnit vaši schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje. Pokud během léčby pocítíte závrať, neřid'te dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje, dokud se nebudete cítit lépe.

Přípravek Lojuxta obsahuje laktózu a sodík

Pokud vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, porad'te se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolece, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Lojuxta užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem. Tyto tobolekky vám má podávat lékař se zkušenostmi s léčbou poruch lipidů, který vás také bude pravidelně sledovat.

Doporučená počáteční dávka je tobolekka 5 mg jednou denně. Váš lékař může postupem času pomalu dávku zvyšovat až na maximální dávku 60 mg jednou denně. Váš lékař vás bude informovat:

- jakou dávku užívat a po jak dlouhou dobu,
- kdy zvýšit či snížit vaši dávku.

Dávku si samovolně neměňte.

- Tento léčivý přípravek užívejte jednou denně před spaním spolu se sklenicí vody minimálně 2 hodiny po večeři (viz bod 2, „Přípravek Lojuxta s jídlem, pitím a alkoholem“).

- Tento léčivý přípravek neužívejte s jídlem, protože užívání těchto tobolek s jídlem může způsobit žaludeční problémy (viz bod 2 „Přípravek Lojuxta s jídlem, pitím a alkoholem“).
- Jestliže užíváte další léčivý přípravek snižující cholesterol vazbou na žlučové kyseliny, jako je kolesevelam nebo cholestyramin, užívejte léčivý přípravek vázající žlučové kyseliny minimálně **4 hodiny před užíváním přípravku Lojuxta nebo 4 hodiny po něm.**

Lékař může změnit čas užívání léků, aby nedošlo k vzájemnému ovlivňování jejich účinků, případně může snížit užívanou dávku přípravku Lojuxta. Informujte lékaře o jakýchkoli změnách v užívaných lécích.

Při užívání tohoto léčivého přípravku budete také muset denně užívat doplňky s vitamínem E a esenciálními mastnými kyselinami (omega-3 a omega-6). Obvyklá dávka, kterou budete muset užívat, je uvedena dále. Zeptejte se svého lékaře nebo nutričního poradce, kde tyto doplňky získat. Viz bod 2, „Přípravek Lojuxta s jídlem, pitím a alkoholem“.

Denní množství	
Vitamín E	400 IU*
Omega-3	Přibližně
EPA	110 mg*
DHA	80 mg
ALA	210 mg
Omega-6	
Kyselina linolová	200 mg

* IU – mezinárodní jednotky, mg – miligramy

Jestliže jste užil(a) více přípravku Lojuxta, než jste měl(a)

Okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Lojuxta

Vezměte si normální dávku přípravku v obvyklém čase další den. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Lojuxta

Jestliže přestanete užívat tento léčivý přípravek, váš cholesterol se může opět zvýšit. Než přestanete tento léčivý přípravek užívat, měli byste kontaktovat svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky:

- Často byly udávány abnormální krevní testy jaterních funkcí (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob). Tyto příznaky problémů s játry zahrnují:
 - nauzea (pocit na zvracení),
 - zvracení,
 - bolest břicha,
 - bolest a pobolívání svalů,
 - horečku,
 - změnu zbarvení kůže nebo očního bělma do žluta,
 - větší únavu než obvykle,
 - pocit, jako by měl člověk chřipku.

Informujte svého lékaře okamžitě, pokud máte kterékoli z těchto příznaků, protože lékař může rozhodnout o ukončení léčby.

Vyskytly se také následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- průjem,
- nauzea a zvracení (pocit na zvracení nebo zvracení),
- bolest břicha, nevolnost nebo nadýmání,
- snížená chuť k jídlu,
- poruchy zažívání,
- plynatost (větry),
- zácpa,
- úbytek tělesné hmotnosti.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- zánět žaludku a střev, který způsobuje průjem a zvracení,
- regurgitace (návrat nestrávené potravy zpět do úst),
- říhání,
- pocit nedostatečného vyprázdnění (stolice), urgentní potřeba vyprázdnění stolice,
- krvácení z rektu (konečníku) nebo krev ve stolici,
- závrať, bolest hlavy, migréna,
- únava, nedostatek energie nebo celková slabost,
- zvětšení, poškození nebo ztukovatění jater,
- změna zbarvení kůže do fialova, tuhé boule na kůži, vyrážka, žluté boule na kůži,
- změny testů krevní srážlivosti,
- změny krevního obrazu,
- snížená hladina draslíku, karotenu, vitamínu E, vitamínu K v krvi,
- svalové spasmy.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- chřipka či nachlazení, horečka, zánět vedlejších dutin nosních, kašel,
- nízký počet červených krvinek (anémie),
- dehydratace, sucho v ústech,
- zvýšená chuť k jídlu,
- pálení nebo svědění kůže,
- otok oka,
- vřed nebo bolestivé místo v hrdle,
- zvracení krve,
- suchá kůže,
- puchýře,
- nadměrné pocení,
- bolest nebo otok kloubů, bolest rukou nebo nohou,
- bolest svalů,
- krev nebo bílkovina v moči,
- bolest na hrudi,
- změny chůze,
- abnormální test plicních funkcí.

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- vypadávání vlasů (alopecie)
- bolest svalů (myalgie)
- ztráta tekutin může způsobit bolest hlavy, sucho v ústech, závrať, únavu nebo bezvědomí (dehydrataci)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Lojuxta uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti (EXP) uvedené na štítku nebo na krabici. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Lojuxta obsahuje

- Léčivou látkou je lomitapidum.
Lojuxta 30 mg: Jedna tvrdá tobolka obsahuje lomitapidi mesilas ekvivalentní lomitapidum 30 mg.
Lojuxta 40 mg: Jedna tvrdá tobolka obsahuje lomitapidi mesilas ekvivalentní lomitapidum 40 mg.
Lojuxta 60 mg: Jedna tvrdá tobolka obsahuje lomitapidi mesilas ekvivalentní lomitapidum 60 mg.
- Pomocnými látkami jsou: předbobtnalý kukuřičný škrob, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), mikrokrytalická celulóza, monohydrát laktózy, koloidní bezvodý oxid křemičitý a magnesium-stearát (viz bod 2, „Přípravek Lojuxta obsahuje laktózu a sodík“).

Obal tobolek:

- Obal tobolek 30 mg obsahuje želatinu, oxid titaničitý (E171) a červený oxid železitý (E172) a žlutý oxid železitý (E172).
- Obal tobolek 40 mg obsahuje želatinu, oxid titaničitý (E171) a žlutý oxid železitý (E172).
- Obal tobolek 60 mg obsahuje želatinu, oxid titaničitý (E171) a žlutý oxid železitý (E172).
- Všechny tobolky jsou potíštěny jedlým černým inkoustem.

Jak přípravek Lojuxta vypadá a co obsahuje toto balení

- Přípravek Lojuxta 30 mg jsou tvrdé tobolky s oranžovou svrchní a žlutou spodní částí potíštěné černým inkoustem s textem „30 mg“ na spodní části a „A733“ na svrchní části tobolky.
- Přípravek Lojuxta 40 mg jsou tvrdé tobolky se žlutou svrchní a bílou spodní částí potíštěné černým inkoustem s textem „40 mg“ na spodní části a „A733“ na svrchní části tobolky.
- Přípravek Lojuxta 60 mg jsou tvrdé tobolky se žlutou svrchní i spodní částí potíštěné černým inkoustem s textem „60 mg“ na spodní části a „A733“ na svrchní části tobolky.

Velikosti balení:

- 28 tobolek

Držitel rozhodnutí o registraci

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Amryt Pharmaceuticals DAC
Τηλ: +800 44 474447
Τηλ: +44 1604 549952

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

medinfo@amrytpharma.com

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze tohoto onemocnění nebylo možné získat o tomto léčivém přípravku úplné informace. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace týkající se tohoto léčivého přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.