

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver a secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lojuxta 5 mg cápsulas
Lojuxta 10 mg cápsulas
Lojuxta 20 mg cápsulas
Lojuxta 30 mg cápsulas
Lojuxta 40 mg cápsulas
Lojuxta 60 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lojuxta 5 mg cápsulas

Cada cápsula contém mesilato de lomitapida equivalente a 5 mg de lomitapida.

Excipiente com efeito conhecido

Cada cápsula contém 70,12 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada) (ver secção 4.4).

Lojuxta 10 mg cápsulas

Cada cápsula contém mesilato de lomitapida equivalente a 10 mg de lomitapida.

Excipiente com efeito conhecido

Cada cápsula contém 140,23 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada) (ver secção 4.4).

Lojuxta 20 mg cápsulas

Cada cápsula contém mesilato de lomitapida equivalente a 20 mg de lomitapida.

Excipiente com efeito conhecido

Cada cápsula contém 129,89 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada) (ver secção 4.4).

Lojuxta 30 mg cápsulas

Cada cápsula contém mesilato de lomitapida equivalente a 30 mg de lomitapida.

Excipiente com efeito conhecido

Cada cápsula contém 194,84 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada) (ver secção 4.4).

Lojuxta 40 mg cápsulas

Cada cápsula contém mesilato de lomitapida equivalente a 40 mg de lomitapida.

Excipiente com efeito conhecido

Cada cápsula contém 259,79 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada) (ver secção 4.4).

Lojuxta 60 mg cápsulas

Cada cápsula contém mesilato de lomitapida equivalente a 60 mg de lomitapida.

Excipiente com efeito conhecido

Cada cápsula contém 389,68 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada) (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Lojuxta 5 mg cápsulas

Cápsula de 19,4 mm composta de cabeça laranja/corpo laranja, com a inscrição «5 mg» no corpo e «A733» na cabeça, impressas a tinta preta.

Lojuxta 10 mg cápsulas

Cápsula de 19,4 mm composta de cabeça laranja/corpo branco, com a inscrição «10 mg» no corpo e «A733» na cabeça, impressas a tinta preta.

Lojuxta 20 mg cápsulas

Cápsula de 19,4 mm composta de cabeça branca/corpo branco, com a inscrição «20 mg» no corpo e «A733» na cabeça, impressas a tinta preta.

Lojuxta 30 mg cápsulas

Cápsula de 21,6 mm composta de cabeça laranja/corpo amarelo, com a inscrição «30 mg» no corpo e «A733» na cabeça, impressas a tinta preta.

Lojuxta 40 mg cápsulas

Cápsula de 23,4 mm composta de cabeça amarela/corpo branco, com a inscrição «40 mg» no corpo e «A733» na cabeça, impressas a tinta preta.

Lojuxta 60 mg cápsulas

Cápsula de 23,4 mm composta de cabeça amarela/corpo amarelo, com a inscrição «60 mg» no corpo e «A733» na cabeça, impressas a tinta preta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Lojuxta é indicado como adjuvante de uma dieta com baixo teor em gordura e outros medicamentos hipolipemiantes, com ou sem aferese das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), em doentes adultos com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo).

A HFHo deve ser confirmada por teste genético, sempre que possível. É necessário excluir outras formas de hiperlipoproteinemia primária e causas secundárias de hipercolesterolemia (por exemplo, síndrome nefrótica e hipotireoidismo).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com o Lojuxta deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no tratamento de dislipidemias.

Posologia

A dose inicial recomendada é de 5 mg uma vez ao dia. Decorridas 2 semanas, com base na segurança e tolerabilidade aceitáveis, a dose pode ser aumentada para 10 mg e, posteriormente, em intervalos mínimos de 4 semanas, para 20 mg, 40 mg e para a dose máxima recomendada de 60 mg (ver secção 4.8).

A dose deve ser progressivamente aumentada de forma a minimizar a incidência e a gravidade das reações adversas gastrointestinais e aumentos da aminotransferase.

A administração com alimentos pode aumentar a exposição a lomitapida. Deve ser tomada com o estômago vazio, pelo menos 2 horas após a refeição da noite, uma vez que o teor em gordura de uma refeição recente pode afetar de forma adversa a tolerabilidade gastrointestinal.

A ocorrência e a gravidade das reações adversas gastrointestinais associadas à utilização do Lojuxta diminuem na presença de uma dieta com baixo teor em gordura. Os doentes devem seguir uma dieta que forneça menos de 20% de energia derivada de gordura antes do início do tratamento e devem prosseguir esta dieta durante o tratamento. Deve ser fornecido aconselhamento nutricional.

Os doentes devem evitar o consumo de sumo de toranja (ver secções 4.4 e 4.5).

Para os doentes submetidos a terapêutica com uma dose de manutenção estável do Lojuxta coadministrada com atorvastatina:

- Separar a dose dos medicamentos com 12 horas de intervalo

OU

- Diminuir a dose do Lojuxta para metade.

Os doentes a tomarem 5 mg devem manter-se nos 5 mg.

Em função da resposta de LDL-C e da segurança/tolerabilidade, pode equacionar-se, com precaução, a titulação da dose.

Após a descontinuação de atorvastatina, a dose do Lojuxta deve ser aumentada em função da resposta de LDL-C e da segurança/tolerabilidade.

Para os doentes submetidos a terapêutica com uma dose de manutenção estável do Lojuxta coadministrada com qualquer outro inibidor fraco do CYP3A4, separar a dose dos medicamentos (o Lojuxta e o inibidor fraco do CYP3A4) com 12 horas de intervalo.

A limitação da dose máxima do Lojuxta deve ser considerada em função da resposta de LDL-C pretendida.

São necessárias precauções adicionais em caso de administração de mais de um inibidor fraco do CYP3A4 com o Lojuxta.

Ao longo do tratamento com o Lojuxta, com base nos níveis diminuídos de ácidos gordos essenciais e vitamina E observados em estudos clínicos, os doentes devem tomar suplementos dietéticos diários que forneçam 400 UI de vitamina E e aproximadamente, 200 mg de ácido linoleico, 110 mg de ácido eicosapentaenoico (EPA), 210 mg de ácido alfa-linolénico (ALA) e 80 mg de ácido docosahexaenoico (DHA) por dia.

Populações especiais

População idosa

É limitada a experiência com lomitapida nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Por conseguinte, devem ser tomadas precauções especiais nestes doentes.

Dado que o regime posológico recomendado implica começar na extremidade inferior do intervalo posológico e aumentar cuidadosamente em função da tolerabilidade individual de cada doente, não se recomenda qualquer ajuste do regime posológico nos idosos.

Compromisso hepático

O uso de lomitapida está contraindicado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave, incluindo doentes com alteração persistente e inexplicável dos testes de função hepática (ver secções 4.3 e 5.2).

Os doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A) não devem exceder 40 mg por dia.

Compromisso renal

Os doentes com doença renal de fase terminal a receberem diálise não devem exceder 40 mg por dia (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de lomitapida em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas e, por conseguinte, não se recomenda a utilização deste medicamento em crianças. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes com compromisso hepático moderado ou grave ou doentes com alteração persistente e inexplicável dos testes de função hepática (ver secção 4.2).
- Doentes com uma doença intestinal significativa ou crónica conhecida, como doença inflamatória intestinal ou malabsorção.
- Administração concomitante de > 40 mg de sinvastatina (ver secção 4.5).
- Utilização concomitante de Lojuxta com inibidores fortes ou moderados do citocromo P450 (CYP) 3A4 (por exemplo, azóis antifúngicos, como itraconazol, fluconazol, cetoconazol, voriconazol e posaconazol, antibióticos macrólidos, como eritromicina ou claritromicina, antibióticos cetólidos, como telitromicina, inibidores da protease do VIH, os bloqueadores dos canais de cálcio diltiazem e verapamil, e o antiarrítmico dronedarona [ver secção 4.5]).
- Gravidez (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Anomalias enzimáticas hepáticas e monitorização hepática

A lomitapida pode causar aumentos nas enzimas hepáticas alanina aminotransferase [ALT] e aspartato aminotransferase [AST] e esteatose hepática (ver secção 5.1) Não ocorreram aumentos clinicamente significativos concomitantes ou posteriores na bilirrubina sérica, INR ou fosfatase alcalina.

Desconhece-se em que grau a esteatose hepática associada à lomitapida promove os aumentos da aminotransferase. As alterações na enzima hepática podem ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica, mas ocorrem com mais frequência durante o aumento da dose.

Apesar de não terem sido notificados casos de disfunção hepática (aminotransferase elevada com aumento da bilirrubina ou Relação Internacional Normalizada [INR]) ou compromisso hepático, existe a preocupação de que a lomitapida possa induzir esteato-hepatite, a qual pode progredir para cirrose ao longo dos anos. Considerando a sua dimensão e duração, seria improvável que os estudos clínicos que suportam a segurança e eficácia da lomitapida na HFHo conseguissem detetar este resultado adverso.

Monitorização dos testes da função hepática

É necessário medir os níveis de ALT, AST, fosfatase alcalina, bilirrubina total, gama-glutamil transferase (gama-GT) e albumina sérica antes do início do tratamento com o Lojuxta. O uso deste medicamento está contraindicado nos doentes com compromisso hepático moderado ou grave ou doentes com alteração persistente e inexplicável dos testes de função hepática. Se os testes de nível basal relacionados com o fígado apresentarem alterações, apenas se deve considerar a instituição do medicamento após um estudo adequado realizado por um hepatologista e a explicação e resolução das anomalias de nível basal.

Durante o primeiro ano, é necessário realizar os testes relacionados com o fígado (pelo menos ALT e AST) antes de cada aumento da dose ou mensalmente, dependendo do que ocorrer em primeiro lugar.

Após o primeiro ano, estes testes devem ser realizados pelo menos de 3 em 3 meses e antes de um aumento da dose. A dose do Lojuxta deve ser diminuída caso se observem aumentos da aminotransferase e o tratamento deve ser interrompido no caso de aumentos persistentes ou clinicamente significativos (consultar a Tabela 1 para recomendações específicas).

Modificação da dose com base em aminotransferases hepáticas elevadas

A Tabela 1 resume as recomendações para ajuste da dose e monitorização dos doentes que desenvolvem um nível elevado de aminotransferase durante a terapêutica com o Lojuxta.

Tabela 1: Ajuste da dose e monitorização dos doentes com aminotransferases elevadas

ALT ou AST	Recomendações de tratamento e monitorização*
$\geq 3x$ e $< 5x$ limite superior do normal (LSN)	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmar o aumento por meio de uma medição repetida no espaço de uma semana. • Em caso de confirmação, reduzir a dose e realizar testes adicionais relacionados com o fígado, caso ainda não tenham sido realizados (como fosfatase alcalina, bilirrubina total e INR). • Repetir os testes semanalmente e suspender a administração se surgirem sinais de função hepática anormal (aumento da bilirrubina ou INR), se os níveis de aminotransferase aumentarem para um valor superior a 5x LSN ou se os níveis de aminotransferase não diminuïrem para um valor inferior a 3x LSN, num período aproximado de 4 semanas. Encaminhar os doentes com aumentos persistentes da aminotransferase $> 3x$ LSN para um hepatologista para estudos adicionais. • Se a toma do Lojuxta for retomada após um regresso dos níveis da aminotransferase para $< 3x$ LSN, ponderar a redução da dose e monitorizar com mais frequência os testes relacionados com o fígado.
$\geq 5x$ LSN	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender a administração e realizar testes adicionais relacionados com o fígado, caso ainda não tenham sido realizados (como fosfatase alcalina, bilirrubina total e INR). Se os níveis de aminotransferase não diminuïrem para um valor inferior a 3x LSN, num período aproximado de 4 semanas, encaminhar o doente para um hepatologista, para estudos adicionais. • Se a toma do Lojuxta for retomada após o regresso dos níveis da aminotransferase para $< 3x$ LSN, reduzir a dose e monitorizar com mais frequência os testes relacionados com o fígado.

*As recomendações baseiam-se num LSN de cerca de 30-40 unidades internacionais/l.

Se os aumentos da aminotransferase forem acompanhadas por sintomas clínicos de lesões hepáticas (como náuseas, vômitos, dor abdominal, febre, icterícia, letargia e sintomas de tipo gripal), aumentos da bilirrubina $\geq 2x$ LSN ou doença hepática ativa, interromper o tratamento com o Lojuxta e encaminhar o doente para um hepatologista para estudos adicionais.

A reintrodução do tratamento pode ser ponderada caso se considere que os benefícios são superiores aos riscos associados à potencial doença hepática.

Esteatose hepática e risco de doença hepática progressiva

Em consistência com o mecanismo de ação da lomitapida, a maioria dos doentes tratados apresentou aumentos no teor em gordura no fígado. Num estudo aberto de Fase 3, 18 dos 23 doentes com HFHo desenvolveram esteatose hepática (gordura no fígado $> 5,56\%$), conforme medido por espectroscopia por ressonância magnética nuclear (MRS) (ver secção 5.1). O aumento mediano absoluto da gordura hepática correspondeu a 6 % após 26 semanas e 78 semanas de tratamento, a partir de 1 % no nível

basal, medido por MRS. A esteatose hepática constitui um fator de risco de doença hepática progressiva, incluindo esteato-hepatite e cirrose. Desconhecem-se as consequências a longo prazo da esteatose hepática associada ao tratamento com lomitapida. Dados clínicos sugerem que a acumulação de gordura hepática é reversível após a paragem do tratamento com o Lojuxta, mas desconhece-se se as sequelas histológicas se mantêm, sobretudo após a utilização prolongada.

Monitorização de evidências de doença hepática progressiva

A despistagem regular de esteato-hepatite/fibrose deve ser realizada no nível basal e anualmente, através das seguintes avaliações imagiológicas e dos biomarcadores:

- Imagiologia para elasticidade tecidual (por exemplo, Fibroscan), ARFI (*acoustic radiation force impulse* - impulso de força de radiação acústica) ou elastografia por ressonância magnética (RM)
- Gama-GT e albumina sérica para detetar possíveis lesões hepáticas
- Pelo menos um marcador de cada uma das seguintes categorias:
 - Proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as), velocidade de sedimentação eritrocitária (VSE), fragmento CK-18, NashTest (inflamação hepática)
 - Painel de biomarcadores para a fibrose hepática (FHM), fibrómetro, relação AST/ALT, pontuação Fib-4, Fibroteste (fibrose hepática)

O desempenho destes testes e a sua interpretação devem envolver uma colaboração entre o médico assistente e o hepatologista. Os doentes com resultados que sugerem a presença de esteato-hepatite ou fibrose devem ser considerados para a realização de uma biópsia hepática.

Se um doente sofrer de esteato-hepatite ou fibrose comprovada por biópsia, a relação benefício-risco deve ser reavaliada e o tratamento deve, se necessário, ser suspenso.

Desidratação

Foram notificados relatórios de pós-comercialização de desidratação e hospitalização em doentes tratados com lomitapida. Os doentes tratados com lomitapida devem ser alertados sobre o possível risco de desidratação em relação a reações adversas gastrointestinais e para tomarem precauções para evitar a depleção de líquidos.

Utilização concomitante dos inibidores de CYP3A4

A lomitapida aparenta ser um substrato sensível para o metabolismo do CYP3A4. Os inibidores do CYP3A4 aumentam a exposição da lomitapida, sendo que os inibidores fortes aumentam a exposição cerca de 27 vezes. É contraindicada a utilização concomitante de inibidores moderados ou fortes de CYP3A4 com o Lojuxta (ver secção 4.3). Nos estudos clínicos da lomitapida, um doente com HFHo desenvolveu um nível marcadamente elevado de aminotransferase (ALT 24x LSN, AST 13x LSN) no espaço de dias após o início da toma de claritromicina, um inibidor forte do CYP3A4. Caso o tratamento com inibidores moderados ou fortes de CYP3A4 seja inevitável, o Lojuxta deve ser suspenso durante o tratamento.

Prevê-se que os inibidores fracos de CYP3A4 aumentem a exposição da lomitapida quando tomados simultaneamente. Quando administrada com atorvastatina, a dose do Lojuxta deve ser tomada com 12 horas de intervalo ou diminuída para metade (ver secção 4.2). A dose do Lojuxta deve ser administrada com 12 horas de intervalo de qualquer outro inibidor fraco de CYP3A4.

Utilização concomitante dos indutores de CYP3A4

Os medicamentos que induzem o CYP3A4 são suscetíveis de aumentar a taxa e a extensão do metabolismo da lomitapida. Os indutores de CYP3A4 exercem o seu efeito de forma dependente do tempo e podem demorar pelo menos 2 semanas a atingirem um efeito máximo após a introdução. Inversamente, após a interrupção, a indução de CYP3A4 pode demorar pelo menos 2 semanas a diminuir.

Prevê-se que a administração concomitante de um indutor de CYP3A4 reduza o efeito de lomitapida. É provável que qualquer impacto na eficácia seja variável. Na administração concomitante dos indutores de CYP3A4 (ou seja, aminoglutetimida, nafcilina, inibidores da transcriptase reversa não-nucleósidos, fenobarbital, rifampicina, carbamazepina, pioglitazona, glucocorticoides, modafinil e fenitoína) com o Lojuxta, deve ser considerada a possibilidade de uma interação medicamentosa suscetível de afetar a eficácia. É necessário evitar o uso de hipericão com o Lojuxta.

Recomenda-se o aumento da frequência da avaliação de LDL-C durante a utilização concomitante e ponderar o aumento da dose do Lojuxta para garantir a manutenção do nível de eficácia pretendido, se o indutor de CYP3A4 se destinar a um uso crónico. Ao retirar um indutor de CYP3A4, deve ser ponderada a possibilidade de exposição aumentada, e é possível que seja necessária uma redução da dose do Lojuxta.

Utilização concomitante dos inibidores da HMG-CoA redutase («estatinas»)

A lomitapida aumenta as concentrações plasmáticas das estatinas. Os doentes que recebem o Lojuxta como terapêutica adjuvante de uma estatina devem ser monitorizados em termos de eventos adversos associados à utilização de altas doses de estatinas. Ocasionalmente, as estatinas causam miopatia. Em casos raros, a miopatia pode assumir a forma de rabdomiólise, com ou sem insuficiência renal aguda secundária à mioglobínúria, e pode causar a morte. Todos os doentes que recebem lomitapida em associação com uma estatina devem ser informados acerca do potencial risco aumentado de miopatia e da necessidade de notificarem de imediato qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicada. As doses de sinvastatina > 40 mg não devem ser utilizadas com o Lojuxta (ver secção 4.3).

Sumo de toranja

Enquanto os doentes são tratados com o Lojuxta, é necessário suprimir o sumo de toranja da dieta.

Risco de anticoagulação supratrapêutica ou subtrapêutica com anticoagulantes à base de cumarina

A lomitapida aumenta as concentrações plasmáticas da varfarina. Os aumentos da dose do Lojuxta podem causar anticoagulação supratrapêutica, sendo que as diminuições da dose podem provocar uma anticoagulação subtrapêutica. A dificuldade em controlar a INR contribuiu para a interrupção precoce do estudo de Fase 3 no caso de um em cada cinco doentes a tomarem varfarina concomitante. Os doentes a tomarem varfarina devem ser submetidos a uma monitorização regular da INR, sobretudo após quaisquer alterações na dose do Lojuxta. A dose da varfarina deve ser ajustada conforme clinicamente indicado.

Consumo de álcool

O álcool pode aumentar os níveis de gordura hepática e induzir ou exacerbar lesões hepáticas. No estudo de Fase 3, 3 dos 4 doentes com aumentos de ALT >5x LSN notificaram consumo de álcool superior aos limites recomendados no protocolo. Não se recomenda o consumo de álcool durante o tratamento com lomitapida.

Agentes hepatotóxicos

São necessárias precauções quando o Lojuxta é utilizado com outros medicamentos conhecidos por terem potencial hepatotóxico, como isotretinoína, amiodarona, acetaminofeno (>4 g/dia durante ≥3 dias/semana), metotrexato, tetraciclina e tamoxifeno. Desconhece-se o efeito da administração concomitante de lomitapida com outros medicamentos hepatotóxicos. Pode ser necessária uma monitorização mais frequente dos testes relacionados com o fígado.

Absorção reduzida de vitaminas lipossolúveis e ácidos gordos séricos

Considerando o seu mecanismo de ação no intestino delgado, a lomitapida pode reduzir a absorção de nutrientes lipossolúveis. No estudo de Fase 3, foram fornecidos aos doentes suplementos dietéticos de vitamina E, ácido linoleico, ALA, EPA e DHA. Neste estudo, os níveis séricos medianos de vitamina E, ALA, ácido linoleico, EPA, DHA e ácido araquidónico diminuíram desde o nível basal até à Semana 26, mas mantiveram-se acima do limite inferior do intervalo de referência. Não se observaram consequências clínicas adversas destas reduções no tratamento com lomitapida até um máximo de 78 semanas. Os doentes tratados com o Lojuxta devem tomar suplementos diários contendo 400 unidades internacionais de vitamina E e aproximadamente 200 mg de ácido linoleico, 210 mg de ALA, 110 mg de EPA e 80 mg de DHA.

Medidas contraceptivas nas mulheres com potencial para engravidar

Antes do início do tratamento em mulheres com potencial para engravidar, estas devem ser devidamente aconselhadas acerca dos métodos de contraceção eficazes e deve ser implementada uma contraceção eficaz. As doentes a tomarem contraceptivos orais à base de estrogénios devem ser informadas sobre a possível perda de eficácia causada por diarreia e/ou vómitos (ver secção 4.5). Os contraceptivos orais à base de estrogénios são inibidores fracos do CYP3A4 (ver secção 4.2).

É necessário informar as doentes de que devem contactar de imediato o seu médico e deixar de tomar Lojuxta se engravidarem (ver secção 4.6).

Lactose

O Lojuxta contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos na lomitapida e outras formas de interação

Tabela 2: Interações medicamentosas entre o Lojuxta e outros medicamentos e outras formas de interação

Medicamentos	Efeitos nos níveis da lomitapida	Recomendação relativamente à administração concomitante com o Lojuxta
Inibidores do CYP3A4	Quando se procedeu à administração concomitante de lomitapida 60 mg com cetoconazol 200 mg duas vezes por dia, um inibidor forte do CYP3A4, a AUC da lomitapida aumentou cerca de 27 vezes e a C _{max} aumentou cerca de 15 vezes. Não foram estudadas as	A utilização de inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 é contraindicada com o Lojuxta. Se o tratamento com azóis antifúngicos (por exemplo, itraconazol, fluconazol, cetoconazol, voriconazol e posaconazol), o antiarrítmico dronedarona, antibióticos macrólidos (por exemplo, eritromicina e claritromicina), antibióticos cetólidos (por exemplo, telitromicina), inibidores da protease do VIH, os bloqueadores dos

Medicamentos	Efeitos nos níveis da lomitapida	Recomendação relativamente à administração concomitante com o Lojuxta
	<p>interações entre os inibidores moderados de CYP3A4 e a lomitapida.</p> <p>Prevê-se que os inibidores moderados de CYP3A4 tenham um impacto substancial na farmacocinética da lomitapida. Prevê-se que a utilização concomitante dos inibidores moderados de CYP3A4 aumente a exposição à lomitapida em cerca de 4-10 vezes com base nos resultados do estudo com o cetoconazol, um inibidor forte de CYP3A4, e nos dados históricos para o modelo de teste ao CYP3A4, modazolam.</p> <p>Prevê-se que os inibidores fracos do CYP3A4 aumentem a exposição da lomitapida quando tomados simultaneamente.</p> <p>Quando a lomitapida 20 mg foi coadministrada simultaneamente com atorvastatina, um inibidor fraco do CYP3A4, a AUC e a C_{max} da lomitapida aumentaram aproximadamente 2 vezes. Quando a dose de lomitapida foi tomada com 12 horas de intervalo da atorvastatina, não foi observado nenhum aumento clinicamente significativo na exposição da lomitapida.</p> <p>Quando a lomitapida 20 mg foi coadministrada simultaneamente ou com 12 horas de intervalo do etinilestradiol/norgestimato, um inibidor fraco do CYP3A4, não foi observado nenhum aumento clinicamente significativo na exposição da lomitapida.</p>	<p>canais de cálcio diltiazem e verapamil for inevitável, a terapêutica com o Lojuxta deve ser suspensa no decorrer do tratamento (ver secções 4.3 e 4.4).</p> <p>O sumo de toranja é um inibidor moderado de CYP3A4 e prevê-se que aumente substancialmente a exposição à lomitapida. Os doentes a tomarem o Lojuxta devem evitar o consumo de sumo de toranja.</p> <p>Quando administrada com atorvastatina, a dose do Lojuxta deve ser tomada com 12 horas de intervalo ou diminuída para metade (ver secção 4.2). A dose do Lojuxta deve ser tomada com 12 horas de intervalo de quaisquer outros inibidores fracos do CYP3A4 concomitantes. Os exemplos de inibidores fracos de CYP3A4 incluem: alprazolam, amiodarona, amlodipina, atorvastatina, azitromicina, bicalutamida, cilostazol, cimetidina, ciclosporina, clotrimazol, fluoxetina, fluvoxamina, fosaprepitant, ginkgo, hidraste, isoniazida, ivacaftor, lacidipina, lapatinib, linagliptina, nilotinib, contraceptivos orais contendo estrogénios, pazopanib, óleo de hortelã-pimenta, propiverina, ranitidina, ranolazina, , roxitromicina, laranja amarga (<i>citrus aurantium</i>), tacrolimus, ticagrelor e tolvaptan. Esta lista não é exaustiva, pelo que os prescritores devem consultar as informações de prescrição dos medicamentos a administrar concomitantemente com o Lojuxta devido ao potencial de interações mediadas pelo CYP3A4.</p> <p>Não se testou o efeito da administração de mais do que um inibidor fraco de CYP3A4 mas prevê-se que o efeito na exposição da lomitapida seja mais elevado do que no caso da administração concomitante dos inibidores individuais com a lomitapida.</p> <p>São necessárias precauções adicionais em caso de administração de mais de um inibidor fraco do CYP3A4 com o Lojuxta.</p>

Medicamentos	Efeitos nos níveis da lomitapida	Recomendação relativamente à administração concomitante com o Lojuxta
Indutores do CYP3A4	Será de esperar que os medicamentos que induzem o CYP3A4 aumentem a taxa e a extensão do metabolismo da lomitapida. Por conseguinte, isto reduzirá o efeito da lomitapida. É provável que qualquer impacto na eficácia seja variável.	Na administração concomitante dos indutores de CYP3A4 (ou seja, aminoglutetimida, nafcilina, inibidores da transcriptase reversa não-nucleósidos, fenobarbital, rifampicina, carbamazepina, pioglitazona, hipericão, glucocorticoides, modafinil e fenitoína) com o Lojuxta, deve ser considerada a possibilidade de uma interação medicamentosa que afeta a eficácia. Recomenda-se o aumento da frequência da avaliação de LDL-C durante a utilização concomitante e ponderar o aumento da dose do Lojuxta para garantir a manutenção do nível de eficácia pretendido se o indutor de CYP3A4 se destinar a um uso crónico.
Sequestrantes de ácidos biliares	A lomitapida não foi testada para interações com sequestrantes de ácidos biliares (resinas como colessevelam e colestiramina).	Na medida em que os sequestrantes de ácidos biliares podem interferir com a absorção dos medicamentos orais, os sequestrantes de ácidos biliares devem ser tomados pelo menos 4 horas antes ou pelo menos 4 horas depois do Lojuxta.

Efeitos da lomitapida noutros medicamentos

Inibidores da HMG-CoA redutase («estatinas»): A lomitapida aumenta as concentrações plasmáticas das estatinas. Quando se administrou lomitapida 60 mg em estado de equilíbrio antes de sinvastatina 40 mg, a AUC e a C_{max} do ácido de sinvastatina aumentaram 68% e 57%, respetivamente. Quando se administrou lomitapida 60 mg em estado de equilíbrio antes de atorvastatina 20 mg, a AUC e a C_{max} do ácido de atorvastatina aumentaram 52% e 63%, respetivamente. Quando se administrou lomitapida 60 mg em estado de equilíbrio antes de rosuvastatina 20 mg, o T_{max} da rosuvastatina aumentou de 1 para 4 horas, a AUC aumentou 32% e a C_{max} permaneceu inalterada. O risco de miopatia com a sinvastatina está relacionado com a dose. O uso do Lojuxta está contraindicado em doentes tratados com doses altas de sinvastatina (> 40 mg) (ver secções 4.3 e 4.4).

Anticoagulantes da cumarina: Quando se administrou lomitapida 60 mg em estado de equilíbrio e 6 dias após varfarina 10 mg, a INR aumentou 1,26 vezes. As AUC para R(+)-varfarina e S(-)-varfarina aumentaram 25% e 30%, respetivamente. As C_{max} para R(+)-varfarina e S(-)-varfarina aumentaram 14% e 15%, respetivamente. Nos doentes a tomarem cumarinas (como a varfarina) e Lojuxta de forma concomitante, a INR deve ser determinada antes do início da toma do Lojuxta e monitorizada de forma regular com a dosagem de cumarinas ajustada conforme clinicamente indicado (ver secção 4.4).

Fenofibrato, niacina e ezetimiba: Quando se administrou lomitapida em estado de equilíbrio antes de fenofibrato micronizado 145 mg, niacina 1000 mg de libertação prolongada ou ezetimiba 10 mg, não se observaram efeitos clinicamente significativos na exposição de qualquer um destes medicamentos. Não são necessários ajustes da dose na administração concomitante com o Lojuxta.

Contraceptivos orais: Quando se administrou lomitapida 50 mg em estado de equilíbrio juntamente com um contraceptivo oral à base de estrogénios, não se observou um impacto clinicamente importante ou estatisticamente significativo na farmacocinética dos componentes do contraceptivo oral (etinil estradiol e 17-deacetil de norgestimato, o metabolito do norgestimato). Não se prevê que a lomitapida

influencie diretamente a eficácia dos contraceptivos orais à base de estrogénios; contudo, a diarreia e/ou vômitos podem reduzir a absorção hormonal. Nos casos de diarreia prolongada ou grave e/ou vômitos durante mais de 2 dias, devem aplicar-se medidas contraceptivas adicionais durante 7 dias após a resolução dos sintomas.

Substratos da glicoproteína P: A lomitapida inibe a glicoproteína P *in vitro* e pode aumentar a absorção dos substratos da glicoproteína P. A administração concomitante do Lojuxta com substratos da glicoproteína P (como aliscireno, ambrisentan, colquicina, dabigatrano-etexilato, digoxina, everolimus, fexofenadina, imatinib, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sirolimus, sitagliptina, talinolol, tolvaptan, topotecano) pode aumentar a absorção dos substratos da glicoproteína P. Deve ser ponderada a redução da dose do substrato da glicoproteína P quando utilizado de forma concomitante com o Lojuxta.

Avaliação in vitro das interações medicamentosas: A lomitapida inibe o CYP3A4. A lomitapida não induz os CYP 1A2, 3A4 ou 2B6, e também não inibe os CYP 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ou 2E1. A lomitapida não é um substrato da glicoproteína P, mas inibe a glicoproteína P. A lomitapida não inibe a proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Utilização em mulheres com potencial para engravidar

Antes do início do tratamento em mulheres com potencial para engravidar, é necessário confirmar a inexistência de gravidez, e estas devem ser devidamente aconselhadas acerca dos métodos de contraceção eficazes e deve ser implementada uma contraceção eficaz. As doentes a tomarem anticoncepcionais orais à base de estrogénios devem ser informadas sobre a possível perda de eficácia causada por diarreia e/ou vômitos. Devem aplicar-se medidas contraceptivas adicionais até à resolução dos sintomas (ver secção 4.5).

Gravidez

O Lojuxta é contraindicado durante a gravidez. Não existem dados fiáveis relativamente à sua utilização em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram a existência de toxicidade no desenvolvimento (teratogenicidade e embriotoxicidade, ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Amamentação

Desconhece-se se a lomitapida é excretada no leite humano. Devido ao potencial para efeitos adversos com base em dados obtidos em estudos em animais com a lomitapida (ver secção 5.3), tem de ser tomada uma decisão sobre a interrupção da amamentação ou interrupção do medicamento, tendo em conta a importância do medicamento para a mãe.

Fertilidade

Não se observaram efeitos adversos sobre a fertilidade de ratos macho e fêmea tratados com lomitapida em exposições sistémicas (AUC) calculadas como sendo 4 a 5 vezes mais elevadas do que nos seres humanos na dose humana máxima recomendada (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Lojuxta sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais graves durante o tratamento foram as anomalias observadas na aminotransferase hepática (ver secção 4.4).

As reações adversas mais frequentes foram os efeitos gastrointestinais. As reações adversas gastrointestinais foram notificadas por 27 (93 %) dos 29 doentes incluídos no estudo clínico de Fase 3. A diarreia ocorreu em 79 % dos doentes, as náuseas em 65 %, a dispepsia em 38 % e os vômitos em 34 %. Outras reações notificadas por pelo menos 20 % dos doentes incluem dor abdominal, desconforto abdominal, distensão abdominal, obstipação e flatulência. As reações adversas gastrointestinais ocorreram com mais frequência durante a fase de aumento da dose no estudo e diminuíram depois de os doentes estabelecerem a dose máxima tolerada de lomitapida.

As reações adversas gastrointestinais de intensidade grave foram notificadas por 6 (21 %) dos 29 doentes no estudo clínico de Fase 3, tendo as mais frequentes sido diarreia (4 doentes, 14 %), vômitos (3 doentes, 10 %), e dor, distensão e/ou desconforto abdominais (2 doentes, 7 %). As reações gastrointestinais contribuíram para os motivos de uma interrupção precoce do estudo em 4 (14 %) doentes.

As reações adversas de intensidade grave notificadas com mais frequência foram diarreia (4 participantes, 14 %), vômitos (3 doentes, 10 %) e distensão abdominal e aumento da ALT (2 participantes cada, 7 %).

Lista tabelada de reações adversas

A frequência das reações adversas é definida do seguinte modo: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10\ 000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

A Tabela 3 apresenta todas as reações adversas comunicadas pelos 35 doentes tratados no Estudo de Fase 2 UP1001 e no Estudo de Fase 3 UP1002/AEGR-733-005 ou no respetivo estudo de extensão AEGR-733-012.

Tabela 3: Frequência das reações adversas nos doentes com HFHo

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	Frequentes	Gastroenterite
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Redução do apetite
	Desconhecida	Desidratação
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Tonturas Dor de cabeça Enxaqueca
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia Náuseas Vômitos Desconforto abdominal Dispepsia Dor abdominal Dor abdominal superior Flatulência Distensão abdominal Obstipação

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
	Frequentes	Gastrite Tenesmo retal Aerofagia Urgência na defecação Eructação Movimentos intestinais frequentes Dilatação gástrica Distúrbios gástricos Doença de refluxo gastroesofágico Hemorragia hemorroidal Regurgitação
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Esteatose hepática Hepatotoxicidade Hepatomegalia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Equimose Pápulas Exantema eritematoso Xantoma
	Desconhecida	Alopecia
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Desconhecida	Mialgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Aumento dos níveis de alanina aminotransferase Aumento dos níveis de aspartato aminotransferase Diminuição do peso
	Frequentes	Aumento da relação internacional normalizada Aumento dos níveis sanguíneos de fosfatase alcalina Diminuição dos níveis de potássio no sangue Diminuição dos níveis de caroteno Relação internacional normalizada anormal Teste da função hepática anormal Tempo da protrombina prolongado Aumento dos níveis de transaminases Diminuição dos níveis de Vitamina E Diminuição dos níveis de Vitamina K

A Tabela 4 apresenta todas as reações adversas nos participantes que receberam lomitapida em monoterapia (N=291) tratados em estudos de Fase 2 em participantes com níveis elevados de LDL-C (N=462).

Tabela 4: Frequência das reações adversas nos doentes com níveis elevados de LDL-C

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	Pouco frequentes	Gastroenterite Infecção gastrointestinal Gripe Nasofaringite Sinusite
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequentes	Anemia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Redução do apetite
	Pouco frequentes	Desidratação Aumento do apetite
Doenças do sistema nervoso	Pouco frequentes	Parestesia Sonolência
Afeções oculares	Pouco frequentes	Inchaço dos olhos
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	Vertigens
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequentes	Lesão da faringe Síndrome tússica das vias respiratórias superiores
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia Náuseas Flatulência
	Frequentes	Dor abdominal superior Distensão abdominal Dor abdominal Vômitos Desconforto abdominal Dispepsia Eructação Dor abdominal inferior Movimentos intestinais frequentes
	Pouco frequentes	Boca seca Fezes duras Doença de refluxo gastroesofágico Sensibilidade abdominal Desconforto epigástrico Dilatação gástrica Hematemese Hemorragia gastrointestinal inferior Esofagite de refluxo
Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes	Hepatomegalia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Bolhas Pele seca Hiperhidrose
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Espasmos musculares
	Pouco frequentes	Artralgia Mialgia Dor nas extremidades Edema articular Contrações musculares
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes	Hematúria
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga Astenia

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
	Pouco frequentes	Dor torácica Arrepios Saciedade precoce Perturbação da marcha Mal-estar Pirexia
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Aumento dos níveis de alanina aminotransferase Aumento dos níveis de aspartato aminotransferase Aumento dos níveis de enzimas hepáticas Teste da função hepática anormal Diminuição das contagens de neutrófilos Diminuição das contagens de glóbulos brancos
	Pouco frequentes	Diminuição do peso Aumento dos níveis sanguíneos de bilirrubina Aumento dos níveis de gama-glutamilttransferase Aumento da percentagem de neutrófilos Proteínas na urina Tempo da protrombina prolongado Teste da função pulmonar anormal Aumento das contagens de glóbulos brancos

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

4.9 Sobredosagem

No caso de sobredosagem, não há tratamento específico. Em caso de sobredosagem, o doente deverá ser tratado sintomaticamente e as medidas de suporte deverão ser instituídas conforme exigido. Os testes relacionados com o fígado deverão ser monitorizados. É improvável que a hemodiálise seja benéfica tendo em consideração que a lomitapida é altamente ligada à proteína.

Em roedores, doses orais únicas de lomitapida ≥ 600 vezes mais elevadas do que a dose humana máxima recomendada (1 mg/kg) foram bem toleradas. A dose máxima administrada a participantes humanos em estudos clínicos foi de 200 mg, sob a forma de uma dose única; não se registaram reações adversas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes modificadores dos lípidos, outros agentes modificadores dos lípidos. Código ATC: C10AX12

Mecanismo de ação

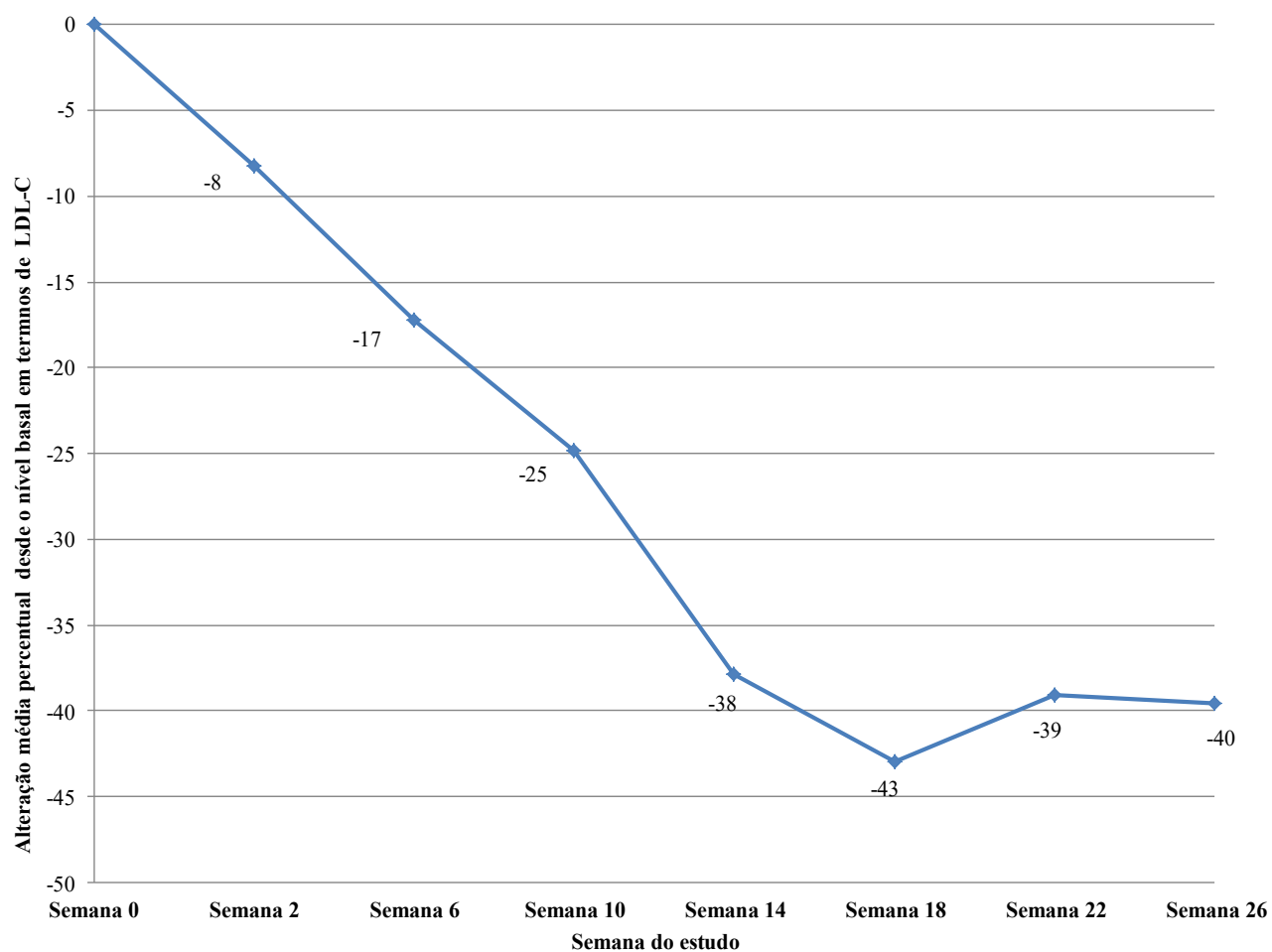
A lomitapida é um inibidor seletivo da proteína microsossomal de transferência (MTP), uma proteína intracelular de transferência lipídica presente no lúmen do retículo endoplásmico, sendo responsável pela ligação de moléculas lipídicas individuais entre membranas. A MTP desempenha um papel-chave na montagem das lipoproteínas que contêm apo B no fígado e nos intestinos. A inibição da MTP reduz a secreção da lipoproteína e as concentrações circulantes de lípidos transportados por lipoproteínas, incluindo colesterol e triglicéridos.

Eficácia e segurança clínicas

Um estudo aberto e de braço único (UP1002/AEGR-733-005) avaliou a eficácia e segurança da lomitapida em administração concomitante com uma dieta com baixo teor em gordura e outras terapêuticas hipolipemiantes em doentes adultos com HFHo. Foi pedido aos doentes que mantivessem uma dieta com baixo teor em gordura (<20% de calorías provenientes de gordura) e as suas terapêuticas hipolipemiantes no momento da entrada no estudo, incluindo aferese, se aplicável, desde 6 semanas antes do nível basal até à Semana 26, pelo menos. A dose da lomitapida foi aumentada desde 5 mg até uma dose máxima tolerada determinada individualmente de até 60 mg. Depois da Semana 26, os doentes continuaram a tomar lomitapida para se determinarem os efeitos do tratamento mais longo e foram autorizados a mudar as terapêuticas hipolipemiantes iniciais. O estudo abrangeu um total de 78 semanas de tratamento.

Foram incluídos 29 doentes, 23 dos quais se mantiveram até à Semana 78: 16 homens (55 %) e 13 mulheres (45 %), com uma média de idades de 30,7 anos e idades compreendidas entre os 18 e os 55 anos. A dose média de lomitapida foi de 45 mg na Semana 26 e de 40 mg na Semana 78. Na Semana 26, a alteração média percentual de LDL-C desde o nível basal de LDL-C foi de -40 % ($p < 0,001$) na população com Intenção para Tratar (ITT). A Figura 1 apresenta a alteração média percentual desde o nível basal até à Semana 26 utilizando o método da última observação realizada (LOCF - *last observation carried forward*) para cada avaliação.

Figura 1: Alterações médias percentuais desde o nível basal em termos de LDL-C no principal estudo de eficácia UP1002/AEGR-733-005 até à Semanas 26 (o parâmetro de avaliação final principal) utilizando o método LOCF para cada avaliação (N=29)



A Tabela 5 apresenta as alterações nos lípidos e nas lipoproteínas até à Semana 26 e Semana 78 do tratamento com a lomitapida.

Tabela 5: Valores absolutos e alterações percentuais desde o nível basal até às Semanas 26 e 78 nos lípidos e nas lipoproteínas (principal estudo de eficácia UP1002/AEGR-733-005)

Parâmetro (unidades)	Nível basal	Semana 26/LOCF (N=29)			Semana 78 (N=23)		
	Média (DP)	Média (DP)	Alteração %	Valor p ^b	Média (DP)	Alteração %	Valor p ^b
LDL-C, direto (mg/dl)	336 (114)	190 (104)	-40	<0,001	210 (132)	-38	<0,001
Colesterol total (CT) (mg/dl)	430 (135)	258 (118)	-36	<0,001	281 (149)	-35	<0,001
Apolipoproteína B (apo B) (mg/dl)	259 (80)	148 (74)	-39	<0,001	151 (89)	-43	<0,001
Triglicéridos (TG) (mg/dl) ^a	92	57	-45	0,009	59	-42	0,012
Colesterol das lipoproteínas de não-alta densidade (C-não-HDL) (mg/dl)	386 (132)	217 (113)	-40	<0,001	239 (146)	-39	<0,001
Colesterol das lipoproteínas de muito baixa densidade (C-VLDL) (mg/dl)	21 (10)	13 (9)	-29	0,012	16 (15)	-31	0,013
Lipoproteína (a) (Lp(a)) (nmol/l) ^a	66	61	-13	0,094	72	-4	<0,842
Colesterol das lipoproteínas de alta densidade (C-HDL) (mg/dl)	44 (11)	41 (13)	-7	0,072	43 (12)	-4,6	0,246

^a Mediana apresentada para TG e Lp(a). O valor p baseia-se na alteração média percentual

^b Valor p na alteração média percentual desde o nível basal baseado no teste t emparelhado

Tanto na Semana 26 como na Semana 78, observaram-se reduções significativas de C-LDL, CT, apo B, TG, C-não-HDL, C-VLDL e as alterações no C-HDL apresentaram uma tendência de redução na Semana 26, voltando aos níveis basais na Semana 78.

Não foi determinado o efeito do Lojuxta na morbidade e mortalidade cardiovasculares.

No nível basal, 93 % estavam a tomar uma estatina, 76 % ezetimiba, 10% niacina, 3 % um sequestrante dos ácidos biliares e 62 % estavam a receber aferese. O tratamento hipolipemiante de 15 dos 23 (65 %) doentes foi diminuído na Semana 78, incluindo reduções/interrupções planeadas e não planeadas. A aferese foi interrompida em 3 de um total de 13 doentes que a seguiam na Semana 26, tendo a frequência sido reduzida em 3 doentes com a manutenção de níveis baixos de C-LDL até à Semana 78. Não é certo qual o benefício clínico das reduções na terapêutica hipolipemiante de fundo, incluindo a aferese.

Dos 23 doentes que seguiram até à Semana 26, 19 (83 %) apresentaram reduções do C-LDL ≥ 25 %, sendo que 8 (35 %) tinham um nível de C-LDL <100 mg/dl e 1 tinha um nível de C-LDL <70 mg/dl nesse ponto temporal.

Neste estudo, 10 doentes apresentaram aumentos de AST e/ou ALT >3 x LSN (ver Tabela 6).

Tabela 6: Resultados mais elevados dos testes da função hepática pós-primeira dose (principal estudo de eficácia UP1002/AEGR-733-005)

Parâmetro/Anormalidade	N (%)
ALT	
Número de doentes com avaliações	29
>3 a ≤5 x LSN	6 (20,7)
>5 a ≤10 x LSN	3 (10,3)
>10 a ≤20 x LSN	1 (3,4)
>20 x LSN	0
AST	
Número de doentes com avaliações	29
>3 a ≤5 x LSN	5 (17,2)
>5 a ≤10 x LSN	1 (3,4)
>10 a ≤20 x LSN	0
>20 x LSN	0

Os aumentos de ALT e/ou AST >5 x LSN foram abordadas com uma redução da dose ou com a suspensão temporária da administração de lomitapida, sendo que foi possível que todos os doentes continuassem a tomar o tratamento com o medicamento do estudo. Não se observaram aumentos clinicamente significativos da bilirrubina total ou fosfatase alcalina. A gordura hepática foi medida de forma prospetiva por MRS em todos os doentes elegíveis no decorrer do estudo clínico (Tabela 7). Os dados de indivíduos sujeitos a medições repetidas após a paragem da lomitapida mostram que a acumulação da gordura hepática é reversível, mas continua por se saber se permanecem sequelas histológicas.

Tabela 7: Alterações categóricas máximas em % de gordura hepática (principal estudo de eficácia UP1002/AEGR-733-005)

Aumento máximo absoluto em % de gordura hepática	Fase de eficácia Semanas 0-26 N (%)	Fase de segurança Semanas 26-78 N (%)	Ensaio inteiro Semanas 0-78 N (%)
Número de doentes avaliáveis	22	22	23
≤5%	9 (41)	6 (27)	5 (22)
>5% a ≤10%	6 (27)	8 (36)	8 (35)
>10% a ≤15%	4 (18)	3 (14)	4 (17)
>15% a ≤20%	1 (5)	4 (18)	3 (13)
>20% a ≤25%	1 (5)	0	1 (4)
>25%	1 (5)	1 (5)	2 (9)

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Lojuxta em um ou mais subgrupos da população pediátrica na HFHo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível anualmente sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade oral absoluta da lomitapida é de 7 %. A absorção não é limitada pela penetração da substância ativa através da barreira intestinal, mas é influenciada de forma predominante por um extenso efeito de primeira passagem. As concentrações plasmáticas de pico da lomitapida foram atingidas 4 a 8 horas após a administração oral. A farmacocinética da lomitapida é aproximadamente proporcional à dose no caso das doses orais únicas no intervalo terapêutico. As doses superiores a 60 mg sugerem uma tendência no sentido da não-linearidade e não são recomendadas.

Após várias administrações, a C_{max} e a AUC aumentaram numa proporção aproximada à dose de lomitapida. Os valores de C_{max} e AUC aumentaram após uma refeição com um elevado teor em gordura (77 % e 58 %, respetivamente) ou uma refeição com um baixo teor em gordura (70 % e 28 %, respetivamente). A acumulação da lomitapida no plasma foi consistente com a prevista após uma dose única, na sequência da administração de uma dose oral por dia, superior a 25 mg até um máximo de 4 semanas. A variabilidade interindividual na AUC da lomitapida correspondeu a cerca de 50 %.

Em estado estável, a acumulação da lomitapida foi de 2,7 com 25 mg e de 3,9 com 50 mg.

Distribuição

Após a administração intravenosa, o volume de distribuição da lomitapida foi elevado (média=1200 litros), apesar de um grau elevado (>99,8 %) de ligação às proteínas plasmáticas. Em estudos em animais, a lomitapida apresentou-se altamente concentrada (200 vezes) no fígado.

Biotransformação

A lomitapida é extensivamente metabolizada, essencialmente pelo CYP3A4. As isoformas CYP 2E1, 1A2, 2B6, 2C8 e 2C19 estão envolvidas em menor grau e as isoformas 2D6 e 2C9 não estão envolvidas no metabolismo da lomitapida.

Eliminação

Após a administração da dose de uma solução oral radiomarcada a participantes saudáveis, 93% da dose administrada foi recuperada na urina e nas fezes. Cerca de 33% da radioatividade foi excretada na urina sob a forma de metabolitos. O restante foi excretado nas fezes, essencialmente como metabolitos oxidados. A semivida de eliminação da lomitapida é de aproximadamente 29 horas.

Populações especiais

Os dados no estudo clínico essencial foram analisados em termos do impacto das potenciais covariáveis na exposição à lomitapida. Dos parâmetros analisados (raça, índice de massa corporal (IMC), sexo, peso e idade), apenas o IMC pôde ser classificado como uma potencial covariável.

Idade e sexo

Não se observou um efeito clinicamente relevante da idade (18-64 anos) ou do sexo na farmacocinética da lomitapida.

Raça

Não é necessário qualquer ajuste de dose nos doentes de etnia caucasiana ou latina. São insuficientes as informações para determinar a necessidade de ajuste de dose do Lojuxta noutras raças. Contudo, na medida em que o medicamento é administrado num padrão crescente em função da segurança e tolerabilidade individuais de cada doente, não se recomenda um ajuste do regime posológico com base na raça.

Insuficiência renal

Na população com compromisso renal, a lomitapida foi apenas estudada em doentes com doença renal de fase terminal (DRFT). Um estudo farmacocinético em doentes com DRFT sujeitos a hemodiálise demonstrou a existência de um aumento de 36% da concentração plasmática média da lomitapida, em comparação com controlos saudáveis correspondentes. A semivida terminal da lomitapida não foi afetada.

Insuficiência hepática

Realizou-se um estudo de dose única e sem ocultação com o propósito de avaliar a farmacocinética de 60 mg de lomitapida em voluntários saudáveis com função hepática normal, em comparação com doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A) e moderada (Child-Pugh B). Nos doentes com compromisso hepático moderado, a AUC e a C_{max} da lomitapida foram 164% e 361% mais altas, respetivamente, em comparação com voluntários saudáveis. Nos doentes com compromisso hepático ligeiro, a AUC e a C_{max} da lomitapida foram 47 % e 4 % mais altas, respetivamente, em comparação com voluntários saudáveis. O Lojuxta não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (pontuação na escala de Child-Pugh de 10-15).

População pediátrica

O Lojuxta não foi estudado em crianças com menos de 18 anos de idade.

População idosa

O Lojuxta não foi estudado em doentes com idade igual ou superior a 65 anos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicologia de dose oral repetida em roedores e cães, os principais achados relacionados com o medicamento incluíram a acumulação de lípidos no intestino delgado e/ou fígado associada a reduções dos níveis séricos de colesterol e/ou triglicéridos. Estas alterações são secundárias ao mecanismo de ação da lomitapida. Outras alterações relacionadas com o fígado em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães incluíram níveis aumentados das aminotransferases séricas, inflamação subaguda (apenas em ratos) e necrose unicelular. Num estudo de dose repetida com duração de um ano, não se observaram alterações microscópicas no fígado, apesar de um aumento mínimo na AST sérica nas fêmeas.

Observou-se histiocitose pulmonar em roedores. Nos cães, observou-se uma diminuição dos parâmetros dos glóbulos vermelhos bem como poiquilocitose e/ou anisocitose em cães. Num estudo de 6 meses, observou-se toxicidade testicular em cães correspondente a 205 vezes a exposição humana (AUC) com 60 mg. Não se observaram efeitos adversos nos testículos num estudo de um ano em cães com 64 vezes a exposição humana a 60 mg.

Num estudo de carcinogenicidade dietética em ratinhos, a lomitapida foi administrada até 104 semanas, em doses entre 0,3 e 45 mg/kg/dia. Ocorreram aumentos estatisticamente significativos em termos de incidências de adenoma e carcinoma hepáticos com doses $\geq 1,5$ mg/kg/dia nos machos (≥ 2 vezes a exposição humana a 60 mg por dia com base na AUC) e $\geq 7,5$ mg/kg/dia nas fêmeas (≥ 9 vezes a exposição humana a 60 mg com base na AUC). As incidências de carcinoma do intestino

delgado e/ou adenoma e carcinoma combinados (tumores raros em ratinhos) sofreram aumentos significativos em doses ≥ 15 mg/kg/dia nos machos (≥ 26 vezes a exposição humana a 60 mg com base na AUC) e 15 mg/kg/dia nas fêmeas (22 vezes a exposição humana a 60 mg com base na AUC).

Num estudo de carcinogenicidade oral em ratos, a lomitapida foi administrada até 99 semanas, em doses até 7,5 mg/kg/dia nos machos e 2,0 mg/kg/dia nas fêmeas. A fibrose hepática focal foi observada em machos e fêmeas e a degeneração hepática cística foi observada apenas nos machos. Nos machos tratados com dose alta, observou-se uma incidência aumentada do adenoma de células acinares pancreáticas com uma exposição 6 vezes maior à observada nos seres humanos a 60 mg com base na AUC.

A lomitapida não foi mutagénica nem genotóxica numa bateria de estudos *in vitro* e *in vivo*.

A lomitapida não teve efeito na função reprodutora de ratos fêmea em doses até 1 mg/kg ou em ratos macho em doses até 5 mg/kg. As exposições sistémicas à lomitapida nestas doses foram calculadas como sendo 4 vezes (fêmeas) e 5 vezes (machos) mais altas do que a exposição humana a 60 mg baseada na AUC.

A lomitapida foi teratogénica em ratos na ausência de toxicidade materna com uma exposição (AUC) estimada como sendo o dobro da dos seres humanos a 60 mg. Não se observaram indícios de toxicidade embriofetal em coelhos a 3 vezes a dose humana máxima recomendada (DHMR) de 60 mg com base na área de superfície corporal. Observou-se toxicidade embriofetal em coelhos na ausência de toxicidade materna a $\geq 6,5$ vezes a DHMR. Em fúões, a lomitapida foi tóxica a nível materno e teratogénica a <1 vez a DHMR.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula:

Amido (de milho) pré-gelatinizado
Amido glicolato de sódio (Tipo A)
Celulose microcristalina
Lactose mono-hidratada
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento da cápsula:

Lojuxta 5 mg, 10 mg cápsulas

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Lojuxta 20 mg cápsulas

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)

Lojuxta 30 mg cápsulas

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)

Lojuxta 40 mg cápsulas
Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)

Tinta de impressão:

Goma-laca
Óxido de ferro negro (E172)
Propilenoglicol

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) equipado com um selo de indução em poliéster/película de alumínio/cartão e um fecho com rosca de polipropileno.

Os tamanhos das embalagens são:
28 cápsulas

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 31 de julho de 2013

Data da última renovação: 23 de abril de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricante responsável pela libertação do lote

HÄLSA Pharma GmbH
Hafenweg 18-20
48155 Münster
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- a pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• Medidas adicionais de minimização do risco

O titular da AIM fornecerá um conjunto de informação educacional antes do lançamento, destinado a todos os médicos que se prevê que prescrevam/utilizem a lomitapida.

O conjunto de informação do médico deve incluir:

- o Resumo das Características do Medicamento
- o Guia do Prescritor
- Cartões de Alerta do Doente
- Brochuras do Doente

O titular da AIM deve chegar a acordo quanto ao conteúdo e formato dos materiais educacionais, em conjunto com um plano de comunicação, com a autoridade nacional competente em cada Estado-Membro antes da distribuição no território.

O Guia do Prescritor incluirá os seguintes elementos principais:

Seleção adequada dos doentes

- O Lojuxta só está indicado para utilização em doentes adultos com HFHo;
- A segurança e eficácia de Lojuxta em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas;
- O tratamento com o Lojuxta deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no tratamento de dislipidemias;
- O Lojuxta foi teratogénico em estudos não-clínicos e as mulheres com potencial para engravidar não podem estar grávidas e devem utilizar uma contraceção eficaz antes do início do tratamento.

Efeitos gastrointestinais (GI)

- Informação sobre efeitos indesejáveis, incluindo diarreia, náuseas, flatulência, dor ou desconforto abdominal, distensão abdominal, vômitos, dispepsia, eructação e redução do apetite;
- Uso contraindicado em doentes com uma doença intestinal significativa ou crónica conhecida, como doença inflamatória intestinal ou malabsorção;
- Informação sobre o aumento gradual da dose de Lojuxta para melhorar a tolerabilidade do medicamento;
- Informar os doentes sobre:
 - A necessidade de seguir uma dieta com baixo teor em gordura (ou seja, os doentes devem seguir uma dieta que forneça menos de 20% de energia derivada de gordura);
 - O momento da ingestão do medicamento (o Lojuxta deve ser tomado com o estômago vazio, pelo menos 2 horas após a refeição da noite);
 - A necessidade de tomarem suplementos dietéticos diários (ou seja, 400 UI de vitamina E e aproximadamente, 200 mg de ácido linoleico, 110 mg de ácido eicosapentaenoico (EPA), 210 mg de ácido alfa-linolénico (ALA) e 80 mg de ácido docosa-hexaenoico (DHA) por dia).

Acontecimentos hepáticos relacionados com aminotransferases elevadas e doença hepática progressiva

- Informação sobre a contraindicação em doentes com compromisso/doença hepática moderada ou grave preexistente, incluindo em doentes com alteração persistente e inexplicável dos testes de função hepática;
- Informação sobre achados clínicos (ou seja, aumentos das enzimas hepáticas e esteatose) obtidos em participantes de ensaios tratados com o Lojuxta durante a fase de desenvolvimento;
- Necessidade de tomar precauções se o Lojuxta for utilizado com outros medicamentos hepatotóxicos e de considerar uma monitorização mais frequente dos testes relacionados com o fígado;
- Informar os doentes acerca do risco de consumo concomitante de álcool;
- Informação acerca da monitorização da função hepática (por medição das enzimas hepáticas e bilirrubina total) antes e durante o tratamento com o Lojuxta e despistagem de rotina para detetar a presença de esteatohepatite e fibrose hepática, incluindo detalhes específicos sobre os testes de despistagem no nível basal e anualmente, conforme indicado de seguida:
 - Imagiologia para elasticidade tecidual (por exemplo, Fibroscan), ARFI (*acoustic radiation force impulse* - impulso da força de radiação acústica) ou elastografia por ressonância magnética (RM);
 - Medição de biomarcadores e/ou métodos de pontuação. Deve incluir pelo menos um marcador em cada uma das seguintes categorias:
 - gama-GT, albumina sérica (lesão hepática);
 - proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as), velocidade de sedimentação eritrocitária (VSE), fragmento CK-18, NashTest (inflamação hepática);
 - Painel de fibrose hepática realçada (FHM), fibrómetro, relação AST/ALT, pontuação Fib-4, Fibroteste (fibrose hepática).

Utilização em mulheres com potencial para engravidar

- A lomitapida foi teratogénica em estudos não-clínicos e está contraindicada em mulheres que estão grávidas ou podem engravidar. As mulheres que engravidarem devem ser aconselhadas e encaminhadas para um especialista em teratologia;
- Antes do início do tratamento em mulheres com potencial para engravidar:
 - Deve ser confirmada a ausência de gravidez;
 - As mulheres devem ser devidamente aconselhadas acerca dos métodos de contraceção eficazes e deve ser implementada uma contraceção eficaz;
- Advertência quanto a uma possível perda de eficácia dos contraceptivos orais devido a diarreia ou vómitos e necessidade de contraceção adicional até 7 dias após a resolução dos sintomas;
- As mulheres devem informar de imediato o seu médico se suspeitarem de que podem estar grávidas.

Interações medicamentosas

- Informação acerca das interações com inibidores e indutores do CYP3A4, anticoagulantes da cumarina, estatinas, substratos da glicoproteína P, contraceptivos orais, sequestrantes dos ácidos biliares e sumo de toranja;
- Importância da suplementação com ácido gordo e vitaminas solúveis;
- A adesão ao regime de suplementação deve ser verificada em consultas regulares e a sua importância deve ser sublinhada.

Materiais educacionais para os pacientes

Informação de que os materiais educacionais para doentes incluídos no conjunto de informação dos prescritores podem ser utilizados para aconselhamento dos doentes.

No início do tratamento com o Lojuxta, será fornecida a todos os doentes uma cópia da brochura do doente e do cartão de alerta do doente.

Os doentes devem ser informados sobre a necessidade de levarem com eles o cartão de alerta do doente e de mostrá-lo a todos os médicos que os tratam.

Registo Observacional de Avaliação Mundial da Lomitapida

Informação sobre a existência e a importância do registo destinado a recolher sistematicamente informações acerca dos resultados de segurança e eficácia dos doentes tratados com a lomitapida. Os prescritores são encorajados a incluírem todos os doentes tratados com o Lojuxta num registo global.

Brochura do doente

A brochura do doente incluirá os seguintes elementos principais:

- Não tomar o Lojuxta se o doente tiver problemas hepáticos ou alterações inexplicáveis nos testes hepáticos;
- Informação de que o Lojuxta pode causar problemas hepáticos;
- A necessidade de informar o médico se teve problemas hepáticos no passado;
- A necessidade de informar o médico de todos os outros medicamentos que está a tomar, dada a necessidade de cuidados especiais se forem tomados outros medicamentos que podem causar problemas hepáticos ao mesmo tempo;
- Sintomas de doença hepática devido aos quais o doente deve consultar um médico;
- Uma explicação dos tipos de testes necessários (exames imagiológicos e análises ao sangue) para verificação da função hepática e a importância de uma realização regular dos mesmos;
- Informação de que o Lojuxta foi teratogénico em estudos não-clínicos e de que não deve ser tomado durante a gravidez ou por doentes a tentarem engravidar;
- As mulheres com potencial para engravidar devem seguir um planeamento familiar adequado e devem informar os médicos no caso de suspeita de gravidez;
- O Lojuxta pode causar diarreia e vómitos e, nesse caso, as doentes que usam contraceção oral

- devem utilizar métodos contraceptivos adicionais durante 7 dias após a resolução dos sintomas;
- Informação acerca das interações com inibidores e indutores do CYP3A4, anticoagulantes da cumarina, estatinas, substratos da glicoproteína P, contraceptivos orais, sequestrantes dos ácidos biliares;
 - A necessidade de evitar o consumo de álcool;
 - A necessidade de evitar o consumo de sumo de toranja;
 - Importância da suplementação com ácido gordo e vitamina lipossolúvel (Vitamina E);
 - Informação sobre a importância de seguir uma dieta com baixo teor em gordura (uma dieta que forneça menos de 20% de energia derivada de gordura);
 - Informação sobre a necessidade de tomar o Lojuxta com água, à hora de deitar, pelo menos 2 horas após a refeição da noite e sem alimentos;
 - Informação sobre a existência e a importância do Registo Observacional de Avaliação Mundial da Lomitapida destinado a recolher sistematicamente informações acerca dos resultados de segurança e eficácia dos doentes tratados com a lomitapida.

Cartão de alerta do doente

O cartão de alerta do doente destina-se a informar os profissionais de saúde sobre potenciais interações medicamentosas antes da prescrição de qualquer medicamento adicional. Os doentes serão instruídos para levarem este cartão e mostrá-lo a todos os médicos que os tratam.

Este cartão fornecerá informações acerca das interações com:

- Inibidores do CYP 3A4
- Indutores do CYP 3A4
- Anticoagulantes da cumarina
- Estatinas
- Substratos da glicoproteína P
- Contraceptivos orais que contêm estrogénios

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, a seguinte medida:

Descrição	Data limite
Estudo CAPTURE – efeitos de lomitapida na aterosclerose carotídea e aórtica em doentes tratados com lomitapida nos cuidados habituais. O requerente irá realizar um estudo clínico com parâmetros de avaliação final substitutos adequados para os resultados vasculares utilizando técnicas imagiológicas para a monitorização da função vascular, estabilização da doença e/ou regressão.	O relatório do estudo final será submetido até 31 de dezembro de 2021.

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excecionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
<p>Registo LOWER – estudo observacional prospetivo de longo prazo para recolher sistematicamente informação sobre a segurança e efetividade dos resultados de doentes tratados com lomitapida.</p> <p>PER – Registo de exposição na gravidez – avaliar a ocorrência e resultados da gravidez em mulheres com potencial reprodutivo tratados com lomitapida, que decidam continuar a gravidez após aconselhamento de um teratologista.</p> <p>O requerente irá preparar um estudo observacional prospetivo a longo prazo destinado a recolher sistematicamente informações sobre os resultados de segurança e eficácia dos doentes tratados com a lomitapida.</p> <p>Os objetivos deste estudo são:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avaliar a ocorrência dos seguintes pontos nos doentes tratados com a lomitapida: <ul style="list-style-type: none"> ○ Acontecimentos hepáticos ○ Acontecimentos gastrointestinais ○ Tumores do intestino delgado, hepático, colorretal e pancreático ○ Acontecimentos associados à coagulopatia ○ Principais Acontecimentos Cardiovasculares Adversos (PACA) ○ Morte, incluindo a causa da morte • Avaliar a ocorrência e os resultados de gravidezes em mulheres com potencial reprodutor tratadas com a lomitapida que decidiram manter a gravidez na sequência de aconselhamento de um teratologista. • Avaliar a eficácia a longo prazo da lomitapida na manutenção do controlo dos níveis lipídicos séricos na prática clínica. • Avaliar se os prescritores da lomitapida seguem as recomendações de despistagem e monitorização especificadas na informação do medicamento e nos materiais educacionais. 	<p>Os relatórios anuais serão submetidos na altura da reavaliação anual</p>

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR E FRASCO (5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg e 60 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lojuxta 5 mg cápsulas
Lojuxta 10 mg cápsulas
Lojuxta 20 mg cápsulas
Lojuxta 30 mg cápsulas
Lojuxta 40 mg cápsulas
Lojuxta 60 mg cápsulas
lomitapida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém mesilato de lomitapida equivalente a 5 mg de lomitapida.
Cada cápsula contém mesilato de lomitapida equivalente a 10 mg de lomitapida.
Cada cápsula contém mesilato de lomitapida equivalente a 20 mg de lomitapida.
Cada cápsula contém mesilato de lomitapida equivalente a 30 mg de lomitapida.
Cada cápsula contém mesilato de lomitapida equivalente a 40 mg de lomitapida.
Cada cápsula contém mesilato de lomitapida equivalente a 60 mg de lomitapida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}

SN: {número}

NN: {número}

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Lojuxta 5 mg cápsulas
Lojuxta 10 mg cápsulas
Lojuxta 20 mg cápsulas
lomitapida

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Lojuxta e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Lojuxta
3. Como tomar Lojuxta
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Lojuxta
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Lojuxta e para que é utilizado

O Lojuxta contém a substância ativa chamada lomitapida. A lomitapida é um «agente modificador dos lípidos», cujo mecanismo consiste em bloquear a ação da “proteína microsossomal de transferência de triglicéridos”. Esta proteína localiza-se nas células do fígado e do intestino, onde está envolvida na conversão de substâncias gordas em partículas maiores que são, em seguida, libertadas para a circulação sanguínea. Ao bloquear esta proteína, o medicamento diminui o nível de gorduras e colesterol (lípidos) no sangue.

O Lojuxta é utilizado no tratamento de doentes com um nível de colesterol muito alto por causa de uma doença de família (hipercolesterolemia familiar homozigótica ou HFHo). Esta doença é habitualmente transmitida tanto pelo pai como pela mãe, sendo que os progenitores destes também lhes transmitiram esse nível de colesterol alto. O nível de colesterol «mau» do doente é muito elevado desde tenra idade. O colesterol «mau» pode causar ataques cardíacos, AVC ou outros acontecimentos desde muito cedo. O Lojuxta é utilizado com uma dieta com baixo teor em gordura e outros tratamentos que diminuem as gorduras, para baixar seus níveis de colesterol.

O Lojuxta pode diminuir os níveis no sangue de:

- colesterol com lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (colesterol «mau»)
- colesterol total
- apolipoproteína B, uma proteína que transporta o colesterol «mau» no sangue
- triglicéridos (gordura que circula no sangue)

2 O que precisa de saber antes de tomar Lojuxta

Não tome Lojuxta:

- se tem alergia à lomitapida ou a qualquer outro componente das cápsulas de Lojuxta (indicados na secção 6)
- se tem problemas no fígado ou alterações inexplicáveis nos testes do fígado
- se tem problemas no intestino ou não consegue absorver alimentos no intestino
- se toma mais de 40 mg de sinvastatina por dia (um outro medicamento utilizado para reduzir o colesterol)
- se toma algum dos medicamentos indicados de seguida que afetam o modo como a lomitapida é decomposta no organismo:
 - itraconazol, cetoconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol (para infeções fúngicas)
 - telitromicina, claritromicina, eritromicina (para infeções bacterianas)
 - indinavir, nelfinavir, saquinavir (para infeção pelo VIH)
 - diltiazem, verapamil (para tensão alta ou angina de peito) e dronedarona (para regular o ritmo do coração)
- se está grávida, a tentar engravidar ou se pensa que pode estar grávida (ver secção 2 em «Gravidez e amamentação»).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Lojuxta se:

- já teve problemas no fígado, incluindo problemas no fígado durante a toma de outros medicamentos.
Estas cápsulas podem causar efeitos secundários, os quais também podem ser sintoma de problemas no fígado. Estes efeitos secundários são indicados na secção 4 e deve **informar o seu médico de imediato** se tiver algum destes sinais e sintomas, na medida em que podem ser causados por lesões no fígado. O seu médico irá receitar-lhe uma análise ao sangue para analisar o seu fígado antes de começar a tomar as cápsulas, se a sua dose for aumentada e regularmente durante o tratamento. Estas análises ao sangue ajudam o seu médico a ajustar a dose. Se as suas análises mostraram problemas no fígado, o seu médico pode decidir reduzir a dose ou suspender o tratamento.

Em alguns casos, pode observar perda de líquidos/desidratação, por exemplo, em caso de vómitos, náuseas e diarreia. É importante evitar a desidratação ingerindo líquidos suficientes (ver secção 4).

Crianças e adolescentes

Não foram realizados estudos em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Por conseguinte, não se recomenda a utilização deste medicamento em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Lojuxta

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Outros medicamentos podem afetar o modo de funcionamento do Lojuxta. Não tome qualquer um dos seguintes medicamentos com o Lojuxta:

- alguns medicamentos para infeções bacterianas, fúngicas ou por VIH (ver secção 2 em «Não tome Lojuxta»);
- alguns medicamentos para a tensão alta, angina de peito ou para regularem o ritmo do coração (ver secção 2 em «Não tome Lojuxta»).

Deve também informar o seu médico ou farmacêutico se está a tomar algum dos seguintes medicamentos, dado que talvez seja necessário alterar a sua dose de Lojuxta:

- medicamentos que reduzem o colesterol (por exemplo, atorvastatina)
- contraceptivos orais combinados (por exemplo, etinilestradiol, norgestimato)
- glucocorticoides (por exemplo, beclometasona, prednisolona), medicamentos esteroides utilizados para o tratamento de inflamação em doenças como asma grave, artrite
- medicamentos para o tratamento de cancro (por exemplo, bicalutamida, lapatinib, metotrexato, nilotinib, pazopanib, tamoxifeno) ou náuseas/vómitos com tratamento para cancro (por exemplo, fosaprepitant)
- medicamentos para reduzir a atividade do sistema imunitário (por exemplo, ciclosporina, tacrolímus)
- medicamentos para o tratamento de infeções bacterianas ou fúngicas (por exemplo, nafcilina, azitromicina, roxitromicina, clotrimazol)
- medicamentos para o tratamento e prevenção de coágulos sanguíneos (por exemplo, cilostazol, ticagrelor)
- medicamentos para o tratamento da angina de peito – dor torácica causada pelo coração (por exemplo, ranolazina)
- medicamentos para a diminuição da tensão arterial (por exemplo, amlodipina, lacidipina)
- medicamentos para a regulação do ritmo do coração (por exemplo, amiodarona)
- medicamentos para o tratamento da epilepsia (por exemplo, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína)
- medicamentos para o tratamento da diabetes (por exemplo, pioglitazona, linagliptina)
- medicamentos para o tratamento da tuberculose (por exemplo, isoniazida, rifampicina)
- antibióticos de tetraciclina para o tratamento de infeções, como infeções do trato urinário
- medicamentos para o tratamento de perturbações da ansiedade e depressão (por exemplo, alprazolam, fluoxetina, fluvoxamina)
- antiácidos (por exemplo, ranitidina, cimetidina)
- aminoglutetimida – um medicamento utilizado para o tratamento da síndrome de Cushing
- medicamentos para o tratamento de acne grave (por exemplo, isotretinoína)
- paracetamol – para o tratamento da dor
- medicamentos para o tratamento da fibrose cística (por exemplo, ivacaftor)
- medicamentos para o tratamento da incontinência urinária (por exemplo, propiverina)
- medicamentos para o tratamento de níveis baixos de sódio no sangue (por exemplo, tolvaptan)
- medicamentos para o tratamento de sonolência excessiva durante o dia (por exemplo, modafinil)
- certos medicamentos à base de plantas:
 - hipericão (para a depressão)
 - ginkgo (para melhorar a memória)
 - hidraste (para inflamação e infeção).

O Lojuxta pode afetar o modo de funcionamento dos outros medicamentos. Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar alguns dos medicamentos seguintes:

- contraceptivos orais (ver secção 2 em «Gravidez e aleitamento»)
- outros medicamentos para reduzir o colesterol, tais como:
 - estatinas, como a sinvastatina. O risco de lesões fígado aumenta quando este medicamento é utilizado ao mesmo tempo que estatinas. As dores e moimhas nos músculos (mialgia) ou a fraqueza muscular (miopatia) podem ocorrer. **Contacte de imediato o seu médico se sofrer de qualquer tipo de dor, moimha, sensibilidade ou fraqueza muscular não explicável.** Não deve tomar mais de 40 mg de sinvastatina quando utilizar o Lojuxta (ver secção 2 em «Não tome Lojuxta»)
- anticoagulantes da cumarina para diminuir a espessura do sangue (por exemplo, varfarina)
- medicamentos para o tratamento de cancro (por exemplo, everolimus, imatinib, lapatinib, nilotinib, topotecano)
- medicamentos para a redução da atividade do sistema imunitário (por exemplo, sirolimus)
- medicamentos para o tratamento do VIH (por exemplo, maraviroc)
- medicamentos para o tratamento e prevenção de coágulos sanguíneos (por exemplo, dabigatrano-etexilato)
- medicamentos para o tratamento da angina de peito – dor torácica causada pelo coração (por exemplo, ranolazina)
- medicamentos para a diminuição da tensão arterial (por exemplo, talinolol, aliscireno, ambrisentan)
- medicamentos para a regulação do ritmo do coração (por exemplo, digoxina)
- medicamentos para o tratamento da diabetes (por exemplo, saxagliptina, sitagliptina)
- medicamentos para o tratamento da gota (por exemplo, colquicina)
- medicamentos para o tratamento de níveis baixos de sódio no sangue (por exemplo, tolvaptan)
- medicamentos anti-histamínicos para o tratamento da febre dos fenos (por exemplo, fexofenadina).

Lojuxta com alimentos, bebidas e álcool

- Não beba qualquer tipo de sumo de toranja.
- Não se recomenda o consumo de álcool durante o tratamento com o Lojuxta.
- É possível que a sua dose de Lojuxta tenha de ser ajustada se consumir óleo de hortelã-pimenta ou laranja amarga (*citrus aurantium*).
- Para diminuir a hipótese de problemas no estômago, deve seguir uma dieta com baixo teor em gordura durante a toma deste medicamento. Consulte um nutricionista para saber o que pode comer durante a toma de Lojuxta.

Gravidez e amamentação

Não tome este medicamento se está grávida, planeia engravidar ou se pensa estar grávida, dado que existe a possibilidade de o medicamento causar lesões no feto. Se engravidar enquanto toma este medicamento, fale de imediato com o seu médico e suspenda a toma das cápsulas.

Gravidez

- Antes de iniciar o tratamento, deve confirmar que não está grávida e que utiliza contraceção eficaz, conforme indicado pelo seu médico. Se utiliza pílulas contraceptivas e sofrer de um episódio de diarreia ou vómitos que durem mais de 2 dias, deve utilizar um método alternativo de contraceção (por exemplo, preservativos ou diafragma) durante 7 dias após a resolução dos sintomas.
- Se, após o início do tratamento com o Lojuxta, decidir que pretende engravidar, informe o seu médico, dado que o seu tratamento terá de ser alterado.

Amamentação

- Não se sabe se Lojuxta passa para o leite materno. Informe o seu médico se estiver a amamentar ou se planeia vir a amamentar. O médico pode pedir-lhe que suspenda a toma do Lojuxta ou que deixe de amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O tratamento pode afetar a sua capacidade de condução de veículos e utilização de máquinas. Caso se sinta tonto durante o tratamento, não conduza nem utilize máquinas enquanto não se sentir melhor.

Lojuxta contém lactose.

Se o seu médico lhe disse que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Lojuxta

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. Estas cápsulas devem ser-lhe dadas por um médico com experiência no tratamento de dislipidemias e que o monitorizará regularmente.

A dose inicial recomendada é de uma cápsula de 5 mg por dia. O médico pode aumentar a dose lentamente ao longo do tempo, até um máximo de 60 mg por dia. O seu médico irá indicar-lhe:

- qual a dose a tomar e durante quanto tempo;
 - quando aumentar ou diminuir a dose.
- Não altere a dose por iniciativa própria.
- Tome este medicamento uma vez por dia à hora de deitar com um copo de água, pelo menos 2 horas após a refeição da noite (ver secção 2 em «Lojuxta com alimentos, bebidas e álcool»).
 - Não tome este medicamento com alimentos, dado que a toma destas cápsulas com alimentos pode causar problemas de estômago.
 - Se tomar um outro medicamento que reduz o colesterol ligando-se aos ácidos biliares, como colessevelam ou colestiramina, tome esse medicamento pelo menos **4 horas antes ou 4 horas depois** da toma de Lojuxta.

Devido à possibilidade de interações com outros medicamentos, o seu médico poderá alterar a hora do dia a que toma os seus medicamentos. Em alternativa, o seu médico poderá reduzir a sua dose do Lojuxta. Informe o seu médico de qualquer alteração nos medicamentos que está a tomar.

É também necessário tomar todos os dias suplementos de vitamina E e ácidos gordos essenciais (ómega-3 e ómega-6) durante a toma deste medicamento. A dose habitual que terá de tomar é indicada abaixo. Pergunte ao seu médico ou nutricionista como pode obter esses suplementos. Ver secção 2 em «Lojuxta com alimentos, bebidas e álcool».

Quantidade diária	
Vitamina E	400 UI*
Ómega-3	Aproximadamente
EPA	110 mg*
DHA	80 mg
ALA	210 mg
Ómega-6	
Ácido linoleico	200 mg

* UI – unidades internacionais, mg - miligramas

Se tomar mais Lojuxta do que deveria

Contacte de imediato o seu médico ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de tomar Lojuxta

Tome a dose normal à hora habitual no dia seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Lojuxta

Se parar de tomar este medicamento, é possível que o seu nível de colesterol aumente novamente. Deve contactar o seu médico antes de parar de tomar este medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários graves:

- testes sanguíneos anormais da função do fígado foram notificados com frequência (podem afetar até 1 doente em cada 10). Os sinais e sintomas de problemas no fígado incluem:
 - náuseas (sensação de enjoo);
 - vômitos;
 - dor de estômago;
 - dores e moimhas nos músculos;
 - febre;
 - amarelecimento da pele ou da parte branca do olho;
 - sentir-se mais cansado do que o habitual;
 - sensação de gripe.

Informe de imediato o seu médico se tiver algum destes sintomas, dado que o seu médico pode decidir parar o tratamento.

Verifica-se também a ocorrência de outros efeitos secundários, como:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 doente em cada 10):

- diarreia
- náuseas e vômitos (sensação de enjoo)
- dor de estômago, desconforto ou inchaço do estômago
- falta de apetite
- indigestão
- flatulência (gases)
- prisão de ventre
- perda de peso.

Frequentes (podem afetar até 1 doente em cada 10):

- inflamação do estômago e do intestino que causa diarreia e vômitos
- regurgitação (vir comida à boca)
- eructação (arrotos)
- sensação de defecação incompleta (movimento do intestino), necessidade urgente de defecar
- hemorragia no reto (ânus) ou sangue nas fezes
- tonturas, dor de cabeça, enxaqueca
- cansaço, falta de energia ou fraqueza geral
- fígado dilatado, com lesões ou gordo
- descoloração púrpura da pele, altos sólidos na pele, irritação cutânea, alto amarelos na pele
- alterações nos testes de coagulação sanguínea
- alterações na contagem de células sanguíneas
- diminuição dos níveis de potássio, caroteno, vitamina E, vitamina K no sangue
- espasmos musculares.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 doente em cada 100):

- gripe ou constipação, febre, inflamação dos seios paranasais, tosse
- deficiência em glóbulos vermelhos (anemia)
- desidratação, boca seca
- aumento do apetite
- ardor ou sensação de picadas na pele
- inchaço dos olhos
- úlcera ou aftas na garganta
- vomitar sangue
- pele seca
- bolhas
- sudação excessiva
- dor ou inchaço articulares, dor nas mãos ou pés
- dores musculares
- sangue ou proteína na urina
- dores no peito
- alterações do andar (marcha)
- teste anormal da função pulmonar.

Desconhecida (não é possível calcular a frequência a partir dos dados disponíveis)

- perda de cabelo (alopecia)
- dor muscular (mialgia)
- perda de líquidos que pode provocar dor de cabeça, boca seca, tonturas, fadiga e perda de consciência (desidratação)

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Lojuxta

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo ou embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 30.

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Lojuxta

- A substância ativa é a lomitapida.
Lojuxta 5 mg: cada cápsula contém mesilato de lomitapida equivalente a 5 mg de lomitapida.
Lojuxta 10 mg: cada cápsula contém mesilato de lomitapida equivalente a 10 mg de lomitapida.
Lojuxta 20 mg: cada cápsula contém mesilato de lomitapida equivalente a 20 mg de lomitapida.
- Os outros componentes são: amido pré-gelatinizado, amido glicolato de sódio (Tipo A), celulose microcristalina, sob a forma mono-hidratada, sílica coloidal anidra e estearato de magnésio (para obter informações sobre a lactose sob a forma mono-hidratada, ver secção 2 em «O Lojuxta contém lactose»).

Revestimento da cápsula:

- O revestimento da cápsula para as cápsulas de 5 mg e 10 mg contém gelatina, dióxido de titânio (E171) e óxido de ferro vermelho (E172).
- O revestimento da cápsula para a cápsula de 20 mg contém gelatina e dióxido de titânio (E171).
- Todas as cápsulas têm tinta preta comestível para impressão.

Qual o aspeto de Lojuxta e conteúdo da embalagem

- Lojuxta 5 mg consiste numa cápsula de cabeça laranja/corpo laranja, com a inscrição «5 mg» no corpo e «A733» na cabeça, impressas a tinta preta.
- Lojuxta 10 mg consiste numa cápsula de cabeça laranja/corpo branco, com a inscrição «10 mg» no corpo e «A733» na cabeça, impressas a tinta preta.
- Lojuxta 20 mg consiste numa cápsula de cabeça branca/corpo branco, com a inscrição «20 mg» no corpo e «A733» na cabeça, impressas a tinta preta.

Os tamanhos das embalagens são:

28 cápsulas

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irlanda

Fabricante

HÄLSA Pharma GmbH
Hafenweg 18-20
48155 Münster
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Amryt Pharmaceuticals DAC
Tél/Tel: +800 44 474447
Tél/Tel: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Amryt Pharma Italy SRL
Tel: +800 44 474447
Tel: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Amryt Pharmaceuticals DAC
Tel: +800 44 474447 (freephone)
Tel: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

Este folheto foi revisto pela última vez em >

Outras fontes de informação

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença. A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Lojuxta 30 mg cápsulas
Lojuxta 40 mg cápsulas
Lojuxta 60 mg cápsulas
lomitapida

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Lojuxta e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Lojuxta
3. Como tomar Lojuxta
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Lojuxta
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Lojuxta e para que é utilizado

O Lojuxta contém a substância ativa chamada lomitapida. A lomitapida é um «agente modificador dos lípidos», cujo mecanismo consiste em bloquear a ação da “proteína microsossomal de transferência de triglicéridos”. Esta proteína localiza-se nas células do fígado e do intestino, onde está envolvida na conversão de substâncias gordas em partículas maiores que são, em seguida, libertadas para a circulação sanguínea. Ao bloquear esta proteína, o medicamento diminui o nível de gorduras e colesterol (lípidos) no sangue.

O Lojuxta é utilizado no tratamento de doentes com um nível de colesterol muito alto por causa de uma doença de família (hipercolesterolemia familiar homozigótica ou HFHo). Esta doença é habitualmente transmitida tanto pelo pai como pela mãe, sendo que os progenitores destes também lhes transmitiram esse nível de colesterol alto. O nível de colesterol «mau» do doente é muito elevado desde tenra idade. O colesterol «mau» pode causar ataques cardíacos, AVC ou outros acontecimentos desde muito cedo. O Lojuxta é utilizado com uma dieta com baixo teor em gordura e outros tratamentos que diminuem as gorduras, para baixar seus níveis de colesterol.

O Lojuxta pode diminuir os níveis no sangue de:

- colesterol com lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (colesterol «mau»)
- colesterol total
- apolipoproteína B, uma proteína que transporta o colesterol «mau» no sangue
- triglicéridos (gordura que circula no sangue)

2 O que precisa de saber antes de tomar Lojuxta

Não tome Lojuxta:

- se tem alergia à lomitapida ou a qualquer outro componente das cápsulas de Lojuxta (indicados na secção 6)
- se tem problemas no fígado ou alterações inexplicáveis nos testes do fígado
- se tem problemas no intestino ou não consegue absorver alimentos no intestino
- se toma mais de 40 mg de sinvastatina por dia (um outro medicamento utilizado para reduzir o colesterol)
- se toma algum dos medicamentos indicados de seguida que afetam o modo como a lomitapida é decomposta no organismo:
 - itraconazol, cetoconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol (para infeções fúngicas)
 - telitromicina, claritromicina, eritromicina (para infeções bacterianas)
 - indinavir, nelfinavir, saquinavir (para infeção pelo VIH)
 - diltiazem, verapamil (para tensão alta ou angina de peito) e dronedarona (para regular o ritmo do coração)
- se está grávida, a tentar engravidar ou se pensa que pode estar grávida (ver secção 2 em «Gravidez e amamentação»).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Lojuxta se:

- já teve problemas no fígado, incluindo problemas no fígado durante a toma de outros medicamentos.
Estas cápsulas podem causar efeitos secundários, os quais também podem ser sintoma de problemas no fígado. Estes efeitos secundários são indicados na secção 4 e deve **informar o seu médico de imediato** se tiver algum destes sinais e sintomas, na medida em que podem ser causados por lesões no fígado. O seu médico irá receitar-lhe uma análise ao sangue para analisar o seu fígado antes de começar a tomar as cápsulas, se a sua dose for aumentada e regularmente durante o tratamento. Estas análises ao sangue ajudam o seu médico a ajustar a dose. Se as suas análises mostraram problemas no fígado, o seu médico pode decidir reduzir a dose ou suspender o tratamento.

Em alguns casos, pode observar perda de líquidos/desidratação, por exemplo, em caso de vómitos, náuseas e diarreia. É importante evitar a desidratação ingerindo líquidos suficientes (ver secção 4).

Crianças e adolescentes

Não foram realizados estudos em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Por conseguinte, não se recomenda a utilização deste medicamento em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Lojuxta

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Outros medicamentos podem afetar o modo de funcionamento do Lojuxta. Não tome qualquer um dos seguintes medicamentos com o Lojuxta:

- alguns medicamentos para infeções bacterianas, fúngicas ou por VIH (ver secção 2 em «Não tome Lojuxta»);
- alguns medicamentos para a tensão alta, angina de peito ou para regularem o ritmo do coração (ver secção 2 em «Não tome Lojuxta»).

Deve também informar o seu médico ou farmacêutico se está a tomar algum dos seguintes medicamentos, dado que talvez seja necessário alterar a sua dose de Lojuxta:

- medicamentos que reduzem o colesterol (por exemplo, atorvastatina)
- contraceptivos orais combinados (por exemplo, etinilestradiol, norgestimato)

- glucocorticoides (por exemplo, beclometasona, prednisolona), medicamentos esteroides utilizados para o tratamento de inflamação em doenças como asma grave, artrite
- medicamentos para o tratamento de cancro (por exemplo, bicalutamida, lapatinib, metotrexato, nilotinib, pazopanib, tamoxifeno) ou náuseas/vómitos com tratamento para cancro (por exemplo, fosaprepitant)
- medicamentos para reduzir a atividade do sistema imunitário (por exemplo, ciclosporina, tacrolímus)
- medicamentos para o tratamento de infeções bacterianas ou fúngicas (por exemplo, nafcilina, azitromicina, roxitromicina, clotrimazol)
- medicamentos para o tratamento e prevenção de coágulos sanguíneos (por exemplo, cilostazol, ticagrelor)
- medicamentos para o tratamento da angina de peito – dor torácica causada pelo coração (por exemplo, ranolazina)
- medicamentos para a diminuição da tensão arterial (por exemplo, amlodipina, lacidipina)
- medicamentos para a regulação do ritmo do coração (por exemplo, amiodarona)
- medicamentos para o tratamento da epilepsia (por exemplo, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína)
- medicamentos para o tratamento da diabetes (por exemplo, pioglitazona, linagliptina)
- medicamentos para o tratamento da tuberculose (por exemplo, isoniazida, rifampicina)
- antibióticos de tetraciclina para o tratamento de infeções, como infeções do trato urinário
- medicamentos para o tratamento de perturbações da ansiedade e depressão (por exemplo, alprazolam, fluoxetina, fluvoxamina)
- antiácidos (por exemplo, ranitidina, cimetidina)
- aminoglutetimida – um medicamento utilizado para o tratamento da síndrome de Cushing
- medicamentos para o tratamento de acne grave (por exemplo, isotretinoína)
- paracetamol – para o tratamento da dor
- medicamentos para o tratamento da fibrose cística (por exemplo, ivacaftor)
- medicamentos para o tratamento da incontinência urinária (por exemplo, propiverina)
- medicamentos para o tratamento de níveis baixos de sódio no sangue (por exemplo, tolvaptan)
- medicamentos para o tratamento de sonolência excessiva durante o dia (por exemplo, modafinil)
- certos medicamentos à base de plantas:
 - hipericão (para a depressão)
 - ginkgo (para melhorar a memória)
 - hidraste (para inflamação e infeção).

O Lojuxta pode afetar o modo de funcionamento dos outros medicamentos. Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar alguns dos medicamentos seguintes:

- contraceptivos orais (ver secção 2 em «Gravidez e aleitamento»)
- outros medicamentos para reduzir o colesterol, tais como:
 - estatinas, como a sinvastatina. O risco de lesões fígado aumenta quando este medicamento é utilizado ao mesmo tempo que estatinas. As dores e moinhas nos músculos (mialgia) ou a fraqueza muscular (miopatia) podem ocorrer. **Contacte de imediato o seu médico se sofrer de qualquer tipo de dor, moinha, sensibilidade ou fraqueza muscular não explicável.** Não deve tomar mais de 40 mg de sinvastatina quando utilizar o Lojuxta (ver secção 2 em «Não tome Lojuxta»)
- anticoagulantes da cumarina para diminuir a espessura do sangue (por exemplo, varfarina)
- medicamentos para o tratamento de cancro (por exemplo, everolímus, imatinib, lapatinib, nilotinib, topotecano)
- medicamentos para a redução da atividade do sistema imunitário (por exemplo, sirolímus)
- medicamentos para o tratamento do VIH (por exemplo, maraviroc)
- medicamentos para o tratamento e prevenção de coágulos sanguíneos (por exemplo, dabigatrano-etexilato)
- medicamentos para o tratamento da angina de peito – dor torácica causada pelo coração (por exemplo, ranolazina)

- medicamentos para a diminuição da tensão arterial (por exemplo, talinolol, aliscireno, ambrisentan)
- medicamentos para a regulação do ritmo do coração (por exemplo, digoxina)
- medicamentos para o tratamento da diabetes (por exemplo, saxagliptina, sitagliptina)
- medicamentos para o tratamento da gota (por exemplo, colquicina)
- medicamentos para o tratamento de níveis baixos de sódio no sangue (por exemplo, tolvaptan)
- medicamentos anti-histamínicos para o tratamento da febre dos fenos (por exemplo, fexofenadina).

Lojuxta com alimentos, bebidas e álcool

- Não beba qualquer tipo de sumo de toranja.
- Não se recomenda o consumo de álcool durante o tratamento com o Lojuxta.
- É possível que a sua dose de Lojuxta tenha de ser ajustada se consumir óleo de hortelã-pimenta ou laranja amarga (*citrus aurantium*).
- Para diminuir a hipótese de problemas no estômago, deve seguir uma dieta com baixo teor em gordura durante a toma deste medicamento. Consulte um nutricionista para saber o que pode comer durante a toma de Lojuxta.

Gravidez e amamentação

Não tome este medicamento se está grávida, planeia engravidar ou se pensa estar grávida, dado que existe a possibilidade de o medicamento causar lesões no feto. Se engravidar enquanto toma este medicamento, fale de imediato com o seu médico e suspenda a toma das cápsulas.

Gravidez

- Antes de iniciar o tratamento, deve confirmar que não está grávida e que utiliza contraceção eficaz, conforme indicado pelo seu médico. Se utiliza pílulas contraceptivas e sofrer de um episódio de diarreia ou vómitos que durem mais de 2 dias, deve utilizar um método alternativo de contraceção (por exemplo, preservativos ou diafragma) durante 7 dias após a resolução dos sintomas.
- Se, após o início do tratamento com o Lojuxta, decidir que pretende engravidar, informe o seu médico, dado que o seu tratamento terá de ser alterado.

Amamentação

- Não se sabe se Lojuxta passa para o leite materno. Informe o seu médico se estiver a amamentar ou se planeia vir a amamentar. O médico pode pedir-lhe que suspenda a toma do Lojuxta ou que deixe de amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O tratamento pode afetar a sua capacidade de condução de veículos e utilização de máquinas. Caso se sintam tonto durante o tratamento, não conduza nem utilize máquinas enquanto não se sentir melhor.

Lojuxta contém lactose.

Se o seu médico lhe disse que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Lojuxta

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. Estas cápsulas devem ser-lhe dadas por um médico com experiência no tratamento de dislipidemias e que o monitorizará regularmente.

A dose inicial recomendada é de uma cápsula de 5 mg por dia. O médico pode aumentar a dose lentamente ao longo do tempo, até um máximo de 60 mg por dia. O seu médico irá indicar-lhe:

- qual a dose a tomar e durante quanto tempo:

- quando aumentar ou diminuir a dose.

Não altere a dose por iniciativa própria.

- Tome este medicamento uma vez por dia à hora de deitar com um copo de água, pelo menos 2 horas após a refeição da noite (ver secção 2 em «Lojuxta com alimentos, bebidas e álcool»).
- Não tome este medicamento com alimentos, dado que a toma destas cápsulas com alimentos pode causar problemas de estômago.
- Se tomar um outro medicamento que reduz o colesterol ligando-se aos ácidos biliares, como colessevelam ou colestiramina, tome esse medicamento pelo menos **4 horas antes ou 4 horas depois** da toma de Lojuxta.

Devido à possibilidade de interações com outros medicamentos, o seu médico poderá alterar a hora do dia a que toma os seus medicamentos. Em alternativa, o seu médico poderá reduzir a sua dose do Lojuxta. Informe o seu médico de qualquer alteração nos medicamentos que está a tomar.

É também necessário tomar todos os dias suplementos de vitamina E e ácidos gordos essenciais (ómega-3 e ómega-6) durante a toma deste medicamento. A dose habitual que terá de tomar é indicada abaixo. Pergunte ao seu médico ou nutricionista como pode obter esses suplementos. Ver secção 2 em «Lojuxta com alimentos, bebidas e álcool».

Quantidade diária	
Vitamina E	400 UI*
Ómega-3	Aproximadamente
EPA	110 mg*
DHA	80 mg
ALA	210 mg
Ómega-6	
Ácido linoleico	200 mg

* UI – unidades internacionais, mg - miligramas

Se tomar mais Lojuxta do que deveria

Contacte de imediato o seu médico ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de tomar Lojuxta

Tome a dose normal à hora habitual no dia seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Lojuxta

Se parar de tomar este medicamento, é possível que o seu nível de colesterol aumente novamente. Deve contactar o seu médico antes de parar de tomar este medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários graves:

- testes sanguíneos anormais da função do fígado foram notificados com frequência (podem afetar até 1 doente em cada 10). Os sinais e sintomas de problemas no fígado incluem:
 - náuseas (sensação de enjoo);
 - vômitos;
 - dor de estômago;
 - dores e moinhas nos músculos;
 - febre;
 - amarelecimento da pele ou da parte branca do olho;
 - sentir-se mais cansado do que o habitual;
 - sensação de gripe.

Informe de imediato o seu médico se tiver algum destes sintomas, dado que o seu médico pode decidir parar o tratamento.

Verifica-se também a ocorrência de outros efeitos secundários, como:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 doente em cada 10):

- diarreia
- náuseas e vômitos (sensação de enjoo)
- dor de estômago, desconforto ou inchaço do estômago
- falta de apetite
- indigestão
- flatulência (gases)
- prisão de ventre
- perda de peso.

Frequentes (podem afetar até 1 doente em cada 10):

- inflamação do estômago e do intestino que causa diarreia e vômitos
- regurgitação (vir comida à boca)
- eructação (arrotos)
- sensação de defecação incompleta (movimento do intestino), necessidade urgente de defecar
- hemorragia no reto (ânus) ou sangue nas fezes
- tonturas, dor de cabeça, enxaqueca
- cansaço, falta de energia ou fraqueza geral
- fígado dilatado, com lesões ou gordo
- descoloração púrpura da pele, altos sólidos na pele, irritação cutânea, alto amarelos na pele
- alterações nos testes de coagulação sanguínea
- alterações na contagem de células sanguíneas
- diminuição dos níveis de potássio, caroteno, vitamina E, vitamina K no sangue
- espasmos musculares.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 doente em cada 100):

- gripe ou constipação, febre, inflamação dos seios paranasais, tosse
- deficiência em glóbulos vermelhos (anemia)
- desidratação, boca seca
- aumento do apetite
- ardor ou sensação de picadas na pele
- inchaço dos olhos
- úlcera ou aftas na garganta
- vomitar sangue
- pele seca
- bolhas
- sudação excessiva
- dor ou inchaço articulares, dor nas mãos ou pés
- dores musculares
- sangue ou proteína na urina
- dores no peito
- alterações do andar (marcha)
- teste anormal da função pulmonar.

Desconhecida (não é possível calcular a frequência a partir dos dados disponíveis)

- perda de cabelo (alopecia)
- dor muscular (mialgia)
- perda de líquidos que pode provocar dor de cabeça, boca seca, tonturas, fadiga e perda de consciência (desidratação)

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Lojuxta

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo ou embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 30.

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Lojuxta

- A substância ativa é a lomitapida.
Lojuxta 30 mg: cada cápsula contém mesilato de lomitapida equivalente a 30 mg de lomitapida.
Lojuxta 40 mg: cada cápsula contém mesilato de lomitapida equivalente a 40 mg de lomitapida.
Lojuxta 60 mg: cada cápsula contém mesilato de lomitapida equivalente a 60 mg de lomitapida.
- Os outros componentes são: amido pré-gelatinizado, amido glicolato de sódio (Tipo A), celulose microcristalina, sob a forma mono-hidratada, sílica coloidal anidra e estearato de magnésio (para obter informações sobre a lactose sob a forma mono-hidratada, ver secção 2 em «O Lojuxta contém lactose»).

Revestimento da cápsula:

- O revestimento da cápsula para a cápsula de 30 mg contém gelatina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro amarelo (E172).
- O revestimento da cápsula para a cápsula de 40 mg contém gelatina, dióxido de titânio (E171) e óxido de ferro amarelo (E172).
- O revestimento da cápsula para a cápsula de 60 mg contém gelatina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172).
- Todas as cápsulas têm tinta preta comestível para impressão.

Qual o aspeto de Lojuxta e conteúdo da embalagem

- Lojuxta 30 mg consiste numa cápsula de cabeça laranja/corpo amarelo, com a inscrição «30 mg» no corpo e «A733» na cabeça, impressas a tinta preta.
- Lojuxta 40 mg consiste numa cápsula de cabeça amarela/corpo branco, com a inscrição «40 mg» no corpo e «A733» na cabeça, impressas a tinta preta.
- Lojuxta 60 mg consiste numa cápsula de cabeça amarela/corpo amarelo, com a inscrição «60 mg» no corpo e «A733» na cabeça, impressas a tinta preta.

Os tamanhos das embalagens são:
28 cápsulas

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublín 4
Irlanda

Fabricante

HÄLSA Pharma GmbH
Hafenweg 18-20
48155 Münster
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Amryt Pharmaceuticals DAC
Tél/Tel: +800 44 474447
Tél/Tel: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Amryt Pharma Italy SRL
Tel: +800 44 474447
Tel: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Amryt Pharmaceuticals DAC
Tel: +800 44 474447 (freephone)
Tel: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença. A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.